

***** Welcome to STN International *****

Item	Date	Headline
NEWS 1		STN, CAS FILES Workshop Schedule in Japan
NEWS 2	Sep 30	DISSABS now available on STN
NEWS 3	Oct 14	PCTFULL:Two new display fields added
NEWS 4	Oct 29	BIOSIS,file segment of TOXCENTER reloaded and enhanced
NEWS 5	Oct 30	Announcement for Session time display on October 27
NEWS 6	Nov 12	MSDS-CCOHS file reloaded
NEWS 7	Dec 7	CABA reloaded with left truncation
NEWS 8	Dec 7	IMS file names changed
NEWS 9	Dec 7	STN Entry Date available for display in REGISTRY and CA/Caplus
NEWS 10	Dec 8	Experimental property data collected by CAS now available in REGISTRY
NEWS 11	Dec 9	INPADOC:Legal Status data reloaded
NEWS 12	Dec 22	DGENE: Two new display fields added
NEWS 13	Dec 22	BIOTECHNO no longer updated
NEWS 14	Dec 22	CROPU no longer updated; subscriber discount no longer available
NEWS 15	Dec 22	STN Terminal Type
NEWS 16	Dec 24	Additional INPI reactions and pre-1907 documents added to CAS databases
NEWS 17	Dec 24	IFIPAT/IFIUDB/IFICDB reloaded with new data and search fields
NEWS 18	Dec 24	ABI-INFORM now available on STN
NEWS 19	Jan 21	WPIX price is revised
NEWS HOURS		STN operating Hours
NEWS WORLDCOM		STN High Speed Access via Worldcom
NEWS INTER		INTERNET ACCESS to STNT(STN-Tokyo)
NEWS EXPRESS		STN Express 6.0 with Discover! (Windows, Macintosh) Now available!
NEWS WWW		STN Tokyo World Wide Web Site

Enter NEWS followed by the item number or name to see news on that specific topic.

All use of STN is subject to the provisions of the STN Customer agreement. Please note that this agreement limits use to scientific research. Use for software development or design or implementation of commercial gateways or other similar uses is prohibited and may result in loss of user privileges and other penalties.

FILE 'HOME' ENTERED AT 18:56:46 ON 29 JAN 2004

=> file cap

COST IN JAPANESE YEN

SINCE FILE

TOTAL

ENTRY

SESSION

FULL ESTIMATED COST

29

29

FILE 'CAPLUS' ENTERED AT 18:56:57 ON 29 JAN 2004

USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.

PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.

COPYRIGHT (C) 2004 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS)

BEST AVAILABLE COPY

This Page Blank (uspto)

Copyright of the articles to which records in this database refer is held by the publishers listed in the PUBLISHER (PB) field (available for records published or updated in Chemical Abstracts after December 26, 1996), unless otherwise indicated in the original publications. The CA Lexicon is the copyrighted intellectual property of the American Chemical Society and is provided to assist you in searching databases on STN. Any dissemination, distribution, copying, or storing of this information, without the prior written consent of CAS, is strictly prohibited.

FILE COVERS 1907 - 29 Jan 2004 VOL 140 ISS 5
FILE LAST UPDATED: 28 Jan 2004 (20040128/ED)

This file contains CAS Registry Numbers for easy and accurate substance identification.

```
=> s jp06100561/pn or jp0710875/pn
      2 JP06100561/PN
      0 JP0710875/PN
L1      2 JP06100561/PN OR JP0710875/PN

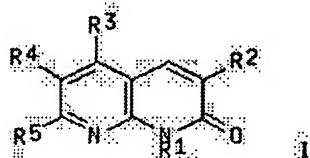
=> s jp06100561/pn or jp07010875/pn
      2 JP06100561/PN
      2 JP07010875/PN
L2      4 JP06100561/PN OR JP07010875/PN

=> d abs,bib 1-4
```

L2 ANSWER 1 OF 4. CAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN

Full Text

GI



AB 1,8-Naphthyridine derivs. (I; R1= H, alkyl, or alkenyl group; R2= H, substituted or unsubstituted alkyl group; R3, R4, R5 with similar or different substitution with H, substituted or unsubstituted alkyl group) are selective phosphodiesterase IV inhibitors. I are useful for treatment of asthma, thrombosis, depression, cerebrovascular dementia, Alzheimer's disease, inflammation, obesity, and other cardiovascular diseases.

AN 1995:518899 CAPLUS

DN 122:256431

TI Selective phosphodiesterase IV inhibitors for treatment of asthma, thrombosis, depression, cerebrovascular dementia, Alzheimer's disease, inflammation, obesity, and other cardiovascular diseases

IN Matura, Akihiro; Ashizawa, Naoki; Shimizu, Chikako; Unnaka, Yasuhiro; Hase, Takemasa

PA Green Cross Corp, Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 9 pp.
CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

FAN.CNT 1

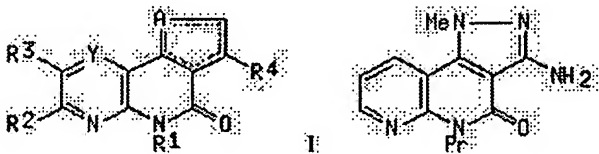
This Page Blank (uspto)

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 07010875	A2	19950113	JP 1993-172024	19930621 <--
PRAI	JP 1993-172024		19930621		
OS	MARPAT 122:256431				

L2 ANSWER 2 OF 4 CAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN

Full Text

GI



AB The title compds. I [Y = N, CR7; A = R8NN:, etc.; dotted line indicates the presence of two double bonds; R1 = alkyl, phenylalkyl, etc.; R2, R3 = H, alkyl, alkylthio, etc.; R4 = H, OH, etc.; R7 = H, alkyl; R8 = H, alkyl, etc.], useful as immunomodulators (no data), inflammation inhibitors (no data), etc., are prepd. 113 Compds. I (NMR data given) were prepd. Naphthyridine deriv. II was prepd. in several steps from Me 2-chloronicotinate.

AN 1994:534111 CAPLUS

DN 121:134111

TI Preparation of pyrazolonaphthyridine derivatives and analogs as immunomodulators

IN Hashimoto, Kinji; Shibuya, Naomasa; Inoe, Makoto; Tomoyasu, Takahiro; Kuwabara, Toshiko; Sugimoto, Yukio; Kamisako, Takuji

PA Otsuka Pharma Co Ltd, Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 53 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

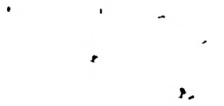
FAN. CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 06100561	A2	19940412	JP 1993-171792	19930712 <--
PRAI	JP 1992-185310		19920713		
OS	MARPAT 121:134111				

L2 ANSWER 3 OF 4 CAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN

Full Text

AB Sialic acid-contg. lactose, useful as a material for foods, drugs, and feeds, is prepd. by ultrafiltration or heating of sialic acids-contg. whey or skim milk and treatment of the resulting permeate or deproteinated liq. with elec. dialyzers and/or cation exchange resins and strongly-basic anion exchange resins for desalting, followed by concn., optional seeding, and drying-pulverization. Whey from rennet casein was ultrafiltrated and the permeate was adjusted to pH 6.4, kept at 70° for 5 min, centrifuged to remove Ca₃(PO₄)₂, then adjusted to pH 5.2. The permeate was concd. to solid content 25%, passed through a elec. dialyzer to remove 65% ash content, and then successively treated with a cation exchange resin (Duolite C 20) and a strongly-basic anion exchange resin (Amberlite IRA 410) at 20° to remove 95% ash content. The resulting eluate was concd., seeded with lactose, and then spray-dried to give lactose contg. lactose 92.7 g, H₂O 5.0 g, ash content 0.3 g, and sialic acids 70



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-100561

(43) 公開日 平成6年(1994)4月12日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/14	1 0 1	8829-4C		
	1 0 2	8829-4C		
495/14		D 9165-4C		
// A 6 1 K 31/435	A A G			
	A A H	9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 53 頁) 最終頁に続く

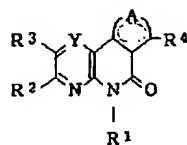
(21) 出願番号	特願平5-171792	(71) 出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22) 出願日	平成5年(1993)7月12日	(72) 発明者	橋本 謹治 徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東7番地の8
(31) 優先権主張番号	特願平4-185310	(72) 発明者	澁谷 直広 徳島県板野郡松茂町満穂字満穂開拓96番地の1
(32) 優先日	平4(1992)7月13日	(72) 発明者	井上 誠 徳島県鳴門市大津町木津野字野神の越122-3
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 三枝 英二 (外4名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナフチリジン及びピリドピラジン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

ス、腰痛症等の治療及び予防に有用である。

【構成】 一般式



〔式中YはN又はCR⁷を; Aは基-NR⁸-N=, -S-CR⁹=, -NR¹⁰-CR¹¹=を; 破線は二重結合が二個存在することを示している。R¹はアルキル基、置換フェニル基、フェニルアルキル基; R², R³はH、アルキル基、アルキルチオ基、ハロゲン原子; R⁴はH、OH、アルカノイルオキシ基等; R⁷はH、アルキル基; R⁸はH、(ハロ)アルキル基、(ハロ)フェニル基等; R⁹はH、-COOR¹²(R¹²はH、アルキル); R¹⁰は低級アルキル基; R¹¹は-COOR¹³(R¹³はH、アルキル基)である〕で表されるナフチリジン及びピリドピラジン誘導体。

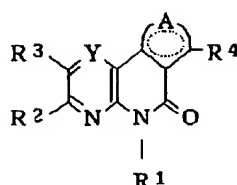
【効果】 免疫調節剤、消炎・鎮痛・解熱剤として、慢性関節リウマチ、腎炎、乾癬、全身性エリテマトーデ

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、R¹ は低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基及びシアノ低級アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる基の1～2個を有することのあるフェニル基を示す。R² 及びR³ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又はハロゲン原子を示す。R⁴ は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は基NR⁵、R⁶（式中R⁵ 及びR⁶ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基又は低級アルキルスルホニル基を示すか或は下記R⁷ と結合してビニレン基を形成する基を示す）を示す。=Y-は=N-又は基=CR⁷、-（R⁷ は水素原子又は低級アルキル基である）を示す。Aは基-NR⁸-N=（R⁸ は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子もしくは低級アルコキシ基を有することのあるフェニル基を示すか或は上記R⁵ 又はR⁶ と結合してビニレン基を形成する基を示す）、基-S-CR⁹=（R⁹ は水素原子、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す）又は基-NR¹⁰-CR¹¹=（R¹⁰ は低級アルキル基を、R¹¹ はカルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す）を示す。また破線は二重結合が2個存在することを示す。但し、R¹ がフェニル基で、Aが基-NR⁸-N=で且つYが=CH-の場合、R⁴ は水素原子及びアミノ基であってはならない。〕で表されるナフチリジン及びピリドピラジン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なナフチリジン及びピリドピラジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明のナフチリジン誘導体及びピリドピラジン誘導体は、文献未載の新規化合物である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は後記するように医薬品として有用な化合物の提供を目的とする。

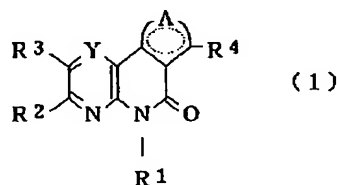
2

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、下記一般式（1）で表されるナフチリジン及びピリドピラジン誘導体が提供される。

【0005】

【化2】



〔0006〕〔式中、R¹ は低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基及びシアノ低級アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる基の1～2個を有することのあるフェニル基を示す。R² 及びR³ は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又はハロゲン原子を示す。R⁴ は水素原子、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は基NR⁵、R⁶（式中R⁵ 及びR⁶ は同一又は異なってそれぞれ水素原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル基、低級アルカノイル基、フェニル低級アルキル基又は低級アルキルスルホニル基を示すか或は下記R⁷ と結合してビニレン基を形成する基を示す）を示す。=Y-は=N-又は基=CR⁷、-（R⁷ は水素原子又は低級アルキル基である）を示す。Aは基-NR⁸-N=（R⁸ は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子もしくは低級アルコキシ基を有することのあるフェニル基を示すか或は上記R⁵ 又はR⁶ と結合してビニレン基を形成する基を示す）、基-S-CR⁹=（R⁹ は水素原子、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す）又は基-NR¹⁰-CR¹¹=（R¹⁰ は低級アルキル基を、R¹¹ はカルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す）を示す。また破線は二重結合が2個存在することを示す。但し、R¹ がフェニル基で、Aが基-NR⁸-N=で且つYが=CH-の場合、R⁴ は水素原子及びアミノ基であってはならない。〕

上記一般式（1）において示される各基としては、具体的にはそれぞれ以下の各基を例示できる。

【0007】即ち、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0008】ハロゲン置換低級アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエ

チル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル基等を例示できる。

【0009】低級アルカノイル基としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヒパロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル基等を例示できる。

【0010】フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等を例示できる。

【0011】低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0012】低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

【0013】シアノ低級アルコキシカルボニル基としては、例えばシアノメトキシカルボニル、2-シアノエトキシカルボニル、3-シアノプロポキシカルボニル、4-シアノブトキシカルボニル、5-シアノペンチルオキシカルボニル、6-シアノヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

【0014】ハロゲン原子には、弗素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が含まれる。

【0015】低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等を例示できる。

【0016】低級アルカノイルオキシ基としては、例えばアセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ヒパロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ基等を例示できる。

【0017】低級アルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル基等を例示できる。

【0018】ヒドロキシ低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシヘキシル基等を例示できる。

【0019】置換基としてハロゲン原子もしくは低級アルコキシ基を有することのあるフェニル基としては、フ

ェニル基の他に例えば4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ベンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル基等を例示できる。

【0020】置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基及びシアノ低級アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる基の1~2個を有することのあるフェニル基としては、上記した置換基としてハロゲン原子もしくは低級アルコキシ基を有することのあるフェニル基に加えて、3, 5-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、4-カルボキシフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、3-エトキシカルボニルフェニル、3-プロポキシカルボニルフェニル、3-ブトキシカルボニルフェニル、3-ベンチルオキシカルボニルフェニル、3-ヘキシルオキシカルボニルフェニル、4-シアノメトキシカルボニルフェニル、3-シアノメトキシカルボニルフェニル、2-シアノメトキシカルボニルフェニル、3-(2-シアノエトキシカルボニル)フェニル、3-(3-シアノプロポキシカルボニル)フェニル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロ-4-エトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、4-ブロモ-2-シアノフェニル、3, 4-ジヒドロキシフェニル基等を例示できる。

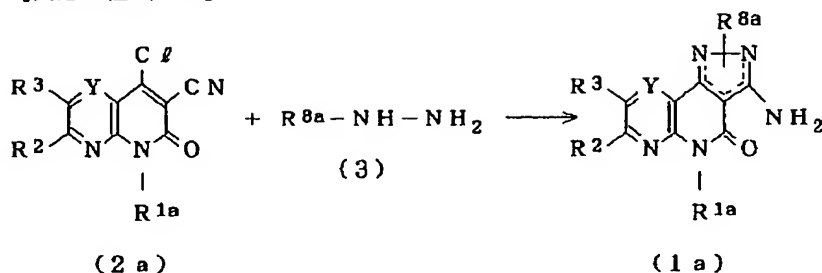
【0021】上記一般式(1)で表される本発明のナフチリジン及びピリドヒラジン誘導体は、優れた抗炎症作用、免疫調節作用、鎮痛作用、解熱作用等を有しており、免疫調節剤、消炎・鎮痛・解熱剤として、慢性関節リウマチ、腎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、腰痛症等の治療及び予防に有用である。

【0022】以下、本発明の上記一般式(1)で表されるナフチリジン及びピリドヒラジン誘導体の製法につき詳述すれば、該誘導体は、各種の方法により製造できる。その具体例を下記反応工程式に示す。

【0023】

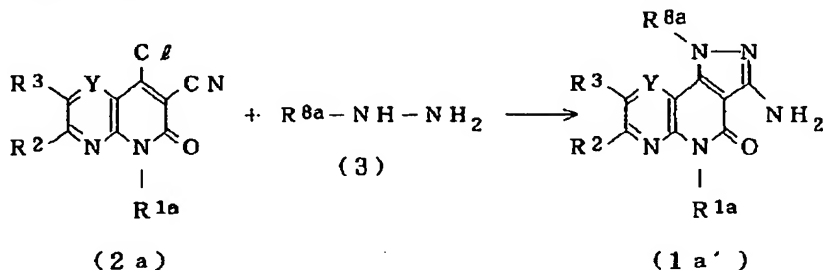
【化3】

5
[反応工程式-1]



【0024】〔式中、 R^1 、 R^2 及び Y は前記に同じ。 R^{1a} は低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子及び低級アルコシカルボニル基からなる群より選ばれる基の1~2個を有することのあるフェニル基を示す。 R^{8a} は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子もしくは低級アルコキシ基を有することのあるフェニル基を示す。〕

上記反応工程式-1に示す化合物(2 a)とヒドラジン誘導体(3)との反応は、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、N、N-ジメチルホルムアミド(D*
[反応工程式-1']



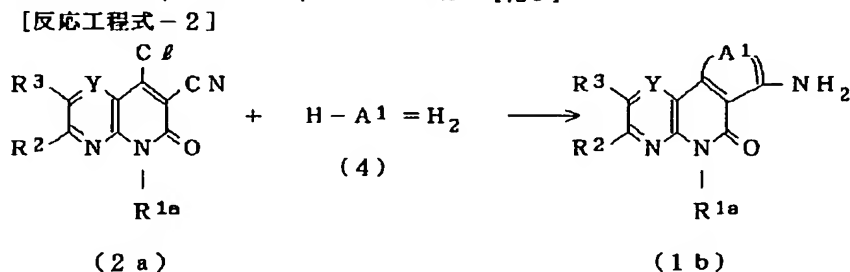
【0026】〔式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^{8a} 及び Y は前記に同じ。〕

上記反応工程式-1'に示すように、化合物(2 a)とヒドラジン誘導体(3)との反応は、これを強アルカリの存在下に行なうこともでき、この場合は、専ら R^{8a} が1位に存在する目的化合物(1 a')が得られる。該反応は、例えばtert-ブタノール、エタノール、ベンゼ

※ン、トルエン、DMF等の溶媒中、強アルカリとして例えばカリウム-*t*-ブトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム等を化合物(2 a)に対して約1当量~少過剰量程度用いて、0℃~室温付近の温度条件下に10分~5時間程度を要して行なわれる。

【0027】

【化5】

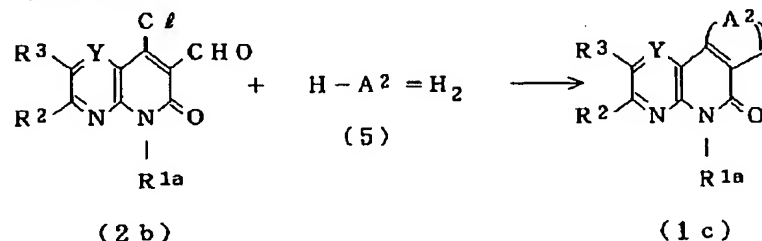


【0028】〔式中、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 及び Y は前記に 50 同。- A^1 =は基-S-CR^{9a}= (R^{9a}は低級アルコ

キシカルボニル基を示す)又は基 $-NR^{10}-CR^{11}=\text{O}$ (R^{10} は前記に同じ。 R^{11} は低級アルコキシカルボニル基を示す)を示す。]

上記反応工程式-2に示すように、化合物(2a)はこれを化合物(4)と反応させることにより、本発明化合物(1b)に変換することができる。該反応は、例えばメタノール、エタノール、DMF、ピリジン、ピコリン等の溶媒中で、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキ*

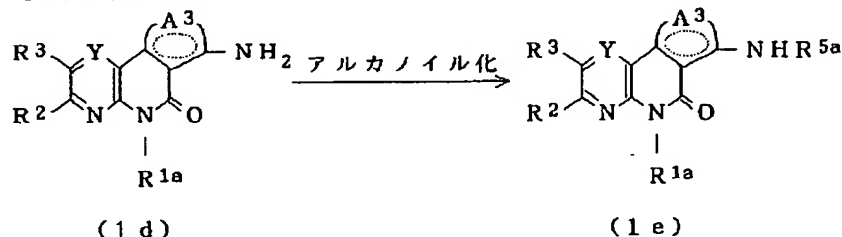
【反応工程式-3】



【0030】〔式中、 R^{1*} 、 R^2 、 R^3 及びYは前記に同じ。 $-A^2=$ は基 $-NR^{9*}-N=$ 、基 $-S-CR^{9*}=\text{O}$ 又は $-NR^{10}-CR^{11}=\text{O}$ (各式中、 R^{9*} 、 R^{9*} 、 R^{11} はそれぞれ前記に同じ)を示す。]

上記反応工程式-3に示す化合物(2b)と化合物(5)との反応は、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、DMF、DMA等の不活性溶媒中、化合物(2b)に対して約1~5当量の化合物(5)を用いて※

【反応工程式-4】



【0032】〔式中、 R^{1*} 、 R^2 、 R^3 及びYは前記に同じ。 R^{1*} は低級アルカノイル基を、 A^3 は $-NR^{9*}-N=$ (R^{9*} は低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子もしくは低級アルコキシ基を有することのあるフェニル基を示す)、基 $-S-CR^{9*}=\text{O}$ (R^{9*} は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を示す)又は基 $-NR^{10}-CR^{11}=\text{O}$ (R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ前記に同じ)を示す。]

上記反応工程式-4に示すように、化合物(1d)は酸ハロゲン化物又は酸無水物と反応させることにより化合物(1e)に変換することができる。上記酸ハロゲン化

*シド、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム-*t*-ブトキシド等の脱酸剤の存在下で実施される。化合物(4)及び脱酸剤の使用量は、一般に化合物(2a)に対してそれぞれ約1~5当量程度とするのがよく、反応は約0~100℃の条件下に、1~8時間程度を要して行なわれる。

【0029】

【化6】

※実施される。また反応系内には、必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の脱酸剤を化合物(2b)に対して約1~5当量添加存在させることもできる。反応は約50℃~溶媒の還流温度付近の温度条件下に、1~72時間程度を要して行なわれ、かくして目的化合物(1c)を収得できる。

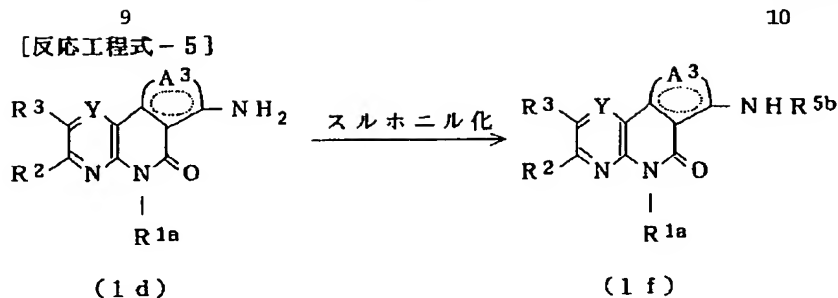
【0031】

【化7】

物及び酸無水物としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水ヘキサノ酸、無水ヘプタン酸、塩化アセチル、塩化プロピオン、塩化ブチリル、塩化パレリル、塩化ヘキサノイル、塩化ヘプタノイル等を例示できる。上記酸ハロゲン化物或いは酸無水物の使用量は、通常1~10倍当量程度とするのがよい。反応は、無溶媒又はピリジン、ルチジン、DMF、DMA等の溶媒中、20~100℃程度の温度条件下で約1~10時間を要して行われる。

【0033】

【化8】



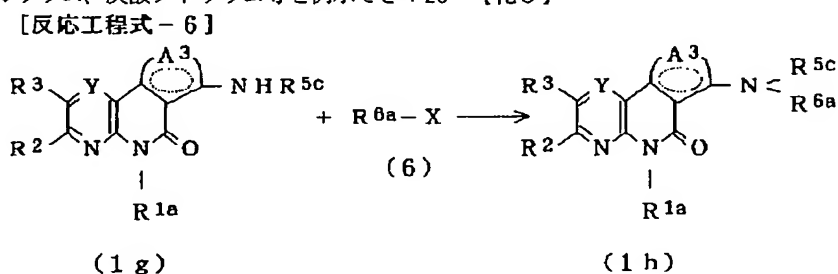
【0034】〔式中、R^{1a}、R²、R³、A³及びYは前記に同じ。R^{5b}は低級アルキルスルホニル基を示す。〕

上記反応工程式-5に示す化合物(1d)のスルホニル化反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下に、ハロゲン化低級アルキルスルホニルと処理することにより行なわれる。不活性溶媒としては、例えばDMF、DMA、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム等を例示でき、塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を例示でき*20

10*る。またハロゲン化低級アルキルスルホニルとしては、例えば塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、塩化プロパンスルホニル、塩化ブタンスルホニル、塩化ペンタンスルホニル、塩化ヘキサンスルホニル等を例示できる。上記ハロゲン化低級アルキルスルホニルの使用量は、通常1~3当量とするのがよく、塩基の使用量は1~5当量とするのがよい。反応は0℃~溶媒の沸点付近の温度条件下に、1~48時間程度を要して実施され、かくして化合物(1f)を得ることができる。

【0035】

〔化9〕



【0036】〔式中、R^{1a}、R²、R³、A³及びYは前記に同じ。R^{5c}は低級アルカノイル基又は低級アルキルスルホニル基を、R^{6a}は低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基を、またXはハロゲン原子をそれぞれ示す。〕

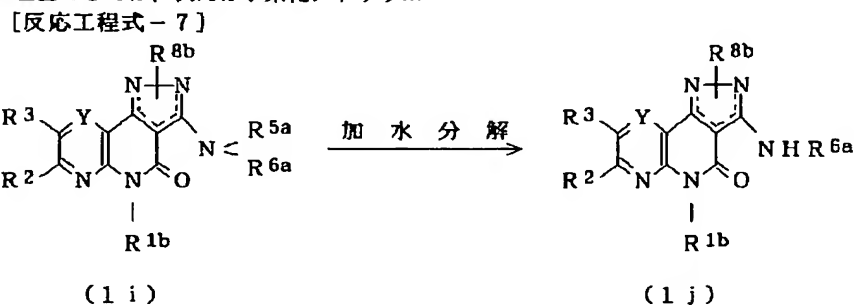
上記反応工程式-6に示す化合物(1g)の化合物

(6)による反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下に行われる。不活性溶媒としては、例えばDMF、DMSO、THF等を、塩基としては、例えば水素化ナトリウム*

30※ム、ナトリウムエトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を例示できる。化合物(6)の使用量は、通常1~3当量、塩基の使用量は、通常1~5当量、好ましくは1~2当量とするのがよい。反応は0℃~溶媒の沸点の温度条件で1~48時間を要して実施され、かくして化合物(1h)を得ることができる。

【0037】

〔化10〕



【0038】〔式中、R²、R³、R^{5a}、R^{6a}、R^{6b}及びYは前記に同じ。R^{1b}は低級アルキル基、フェニル低

50級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ基及びハロゲン原子か

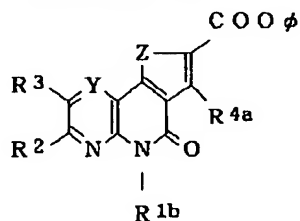
11

らなる群より選ばれる基の1~2個を有することのあるフェニル基を示す。]

反応工程式-7に示すように、化合物(1i)を加水分解することにより化合物(1j)を得ることができる。

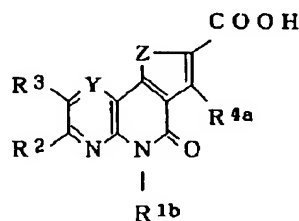
該加水分解反応は、メタノール、エタノール、プロパノール

[反応工程式-8]



(1k)

加水分解

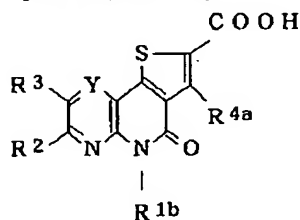


(1l)

【0040】〔式中、R^{1b}、R²、R³及びYは前記に同じ。R^{4a}はアミノ基又は水素原子を、Zは基-NR^{1a}-(R^{1a}は前記に同じ)又は硫黄原子を、φは低級アルキル基をそれぞれ示す。]

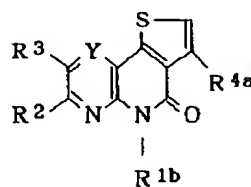
反応工程式-8に示す化合物(1k)の加水分解反応は、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、塩基を用いて化合物(1k)を処理することにより行なわれ ※

[反応工程式-9]



(1l')

脱炭酸



(1m)

【0042】〔式中、R^{1b}、R²、R³、R^{4a}及びYは前記に同じ。]

反応工程式-9に示す化合物(1l')の脱炭酸反応は、キノリン、ピリジン、コリジン等の不活性溶媒中、触媒として金属銅を用い、溶媒の還流温度付近の温度条

12

件下、10分~5時間程度加熱することにより実施され、かくして化合物(1m)を得ることができる。

【0039】

【化11】

※。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物水溶液を例示でき、通常之等は過剰量用いられる。反応は、溶媒の還流温度付近の温度条件下に1~10時間程度を要して実施され、かくして化合物(11)を得ることができる。

【0041】

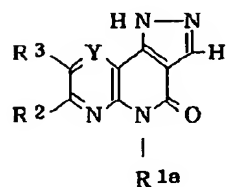
【化12】

件下、10分~5時間程度加熱することにより実施され、かくして化合物(1m)を得ることができる。

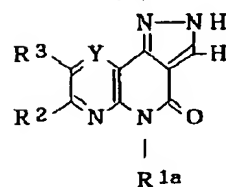
【0043】

【化13】

13
[反応工程式-10]

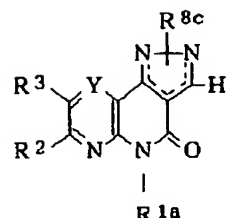


(1 c')



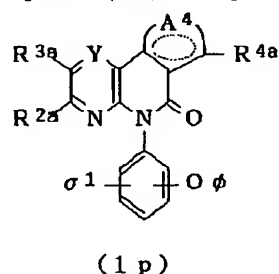
(1 c')

R^{8c}-X
(7)

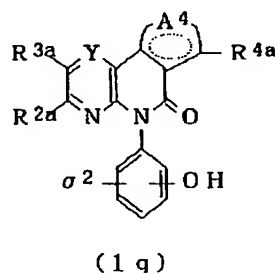


(1 n)

【0044】〔式中、R^{1a}、R²、R³、X及びYは前記に同じ。R^{8c}は低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基を示す。〕
反応工程式-10に示す化合物(1c')〔互変異性体(1c)〕としても存在可能である〕と化合物(7)との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下に行なわれる。ここで不活性溶媒及び塩基は、前記反応工程式-6に示したものと同様のものをいずれも使用できる。また反応*
〔反応工程式-11〕



脱アルキル化



【0046】〔式中、R^{1a}、Y及びphiは前記に同じ。R^{2a}及びR^{3a}は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はハロゲン原子を、A⁴は基-NR^{8d}-N= (R^{8d}は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子を有することのあるフェニル基を示す)又は基-S-CH=を、sigma¹は水素原子、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を、sigma²は水素原子、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子又はヒドロキシ基をそれぞれ示す。〕

上記反応工程式-11に示す化合物(1p)の脱アルキ

*温度、時間等の反応条件も、同式-6に示す反応におけるそれらと同様のものとすることができる。尚、得られる化合物(1n)は、その有するR^{8c}の置換位置が2位のもの主生成物であるが、1位の置換体との混合物として得られる場合もあり、之等は後述する通常分離精製手段により容易に単離することができる。

【0045】

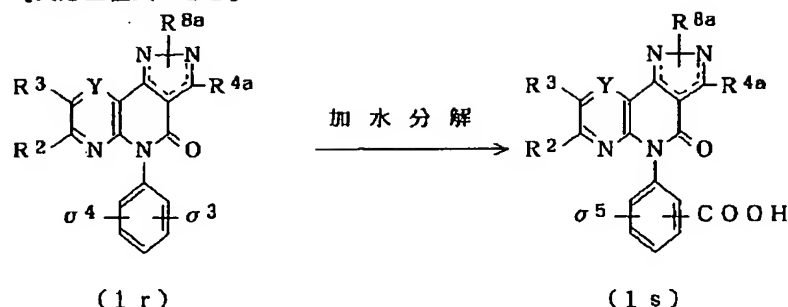
〔化14〕

40 化反応は、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中、ルイス酸の存在下実施できる。該ルイス酸としては、例えば三臭化硼素、無水塩化アルミニウム、無水臭化アルミニウム、三弗化硼素ジエチルエーテル錯体等を例示でき、之等は化合物(1p)に対して1~3当量の範囲で用いられるのがよい。また本反応においては、更に必要に応じてエタントール等のチオール類や、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化物塩の適量を反応系内に添加存在させることもできる。反応は0℃~溶媒の沸点温度付近にて、約1~10時間を要して行なわれ、かくして本発明化合物(1q)を得ることができる。

【0047】

* * 【化15】

【反応工程式-12】



【0048】〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{8a} 及びYは前記に同じ。 σ^3 は低級アルコキシカルボニル基又はシアノ基を、 σ^4 は水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を、 σ^5 は水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はカルボキシ基をそれぞれ示す。〕

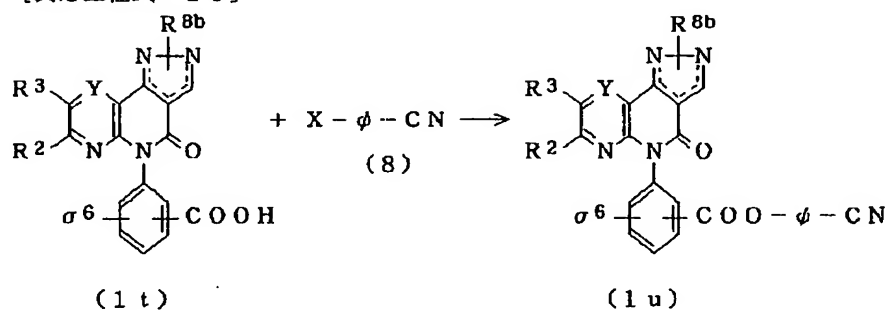
※反応は、メタノール、エタノール、エチレングリコール等の不活性溶媒中、塩酸、硫酸等の酸を用いて化合物(1r)を処理することにより実施できる。反応は溶媒の沸点温度付近にて、約1~30時間を要して行なわれ、かくして本発明化合物(1s)を得ることができる。

【0049】

20 【化16】

上記反応工程式-12に示す化合物(1r)の加水分解※

【反応工程式-13】



【0050】〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^{8b} 、X及びYは前記に同じ。 σ^6 は水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基又はハロゲン原子を、 ϕ は低級アルキレン基をそれぞれ示す。〕

★酸カリウム、水素化ナトリウム等の脱酸剤の存在下に行なわれる。化合物(8)及び脱酸剤の使用量は、それぞれ化合物(1t)に対して等モル~少過剰量とするのが好ましく、反応は溶媒の沸点温度付近にて、約5~30時間にて完結する。かくして本発明化合物(1u)を得ることができる。

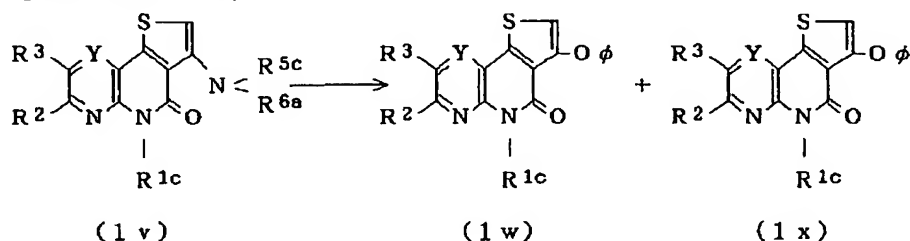
【0051】

上記反応工程式-13に示す化合物(1t)と化合物

【化17】

(8)との反応は、アセトン、メチルエチルケトン、ジクロロメタン、クロロホルム、DMF等の不活性溶媒

【反応工程式-14】



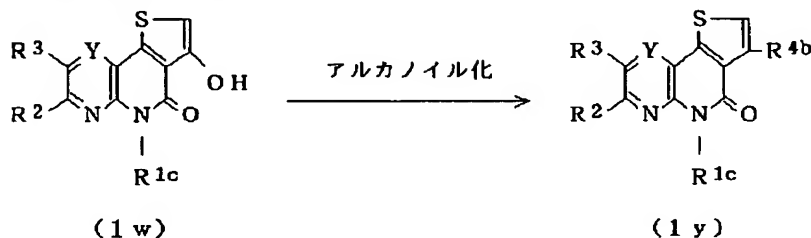
【0052】〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^{1c} 、 R^{8c} 、Y及び 50 ϕ は前記に同じ。 R^{1c} は低級アルキル基、フェニル低級

17

アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群より選ばれる基の1~2個を有することのあるフェニル基を示す。]

上記反応工程式-14に示す反応は、化合物(1v)を、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール等の低級アルコール *

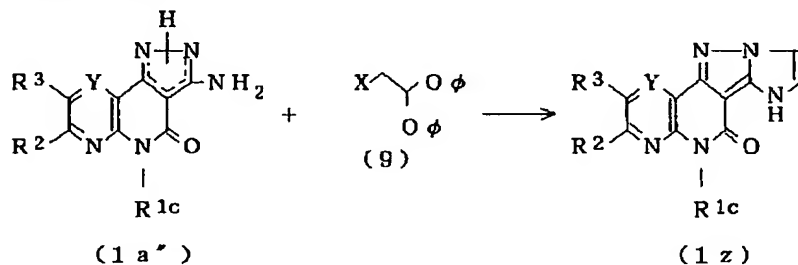
[反応工程式-15]



【0054】〔式中、R^{1c}、R²、R³及びYは前記に同じ。R^{4b}は低級アルカノイルオキシ基を示す。〕

上記反応工程式-15に示す化合物(1w)のアルカノイル化反応は、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水ヘキサン酸、無水ヘプタン酸等の酸無水物中で実施される。尚、反応系内には必要に応じてピリジン、※

[反応工程式-16]



【0056】〔式中、R^{1c}、R²、R³、X、Y及びφは前記に同じ。〕

上記反応工程式-16に示す反応は、化合物(1a'')と化合物(9)とを、不活性溶媒中、塩基の存在下に反応させた後、粗生成物を酸処理することにより行なわれる。化合物(1a'')と化合物(9)との反応において、用いられる不活性溶媒及び塩基としては、前記反応工程式-6に示したものと同様のものをいずれも使用でき、反応の条件も同式-6に示すそれらと略々同様のものとする。また、続いて行なわれる酸処理は、例えば酢酸エチル、エタノールメタノール、酢酸エ

18

* 中、塩酸、硫酸等の鉱酸を用いて処理することにより行なわれる。該反応は溶媒の沸点温度付近にて、約10~30時間を要して行なわれ、かくして得られる化合物(1w)と化合物(1x)とは、後述する通常の分離手段により容易に単離することができる。

【0053】

【化18】

※ トリエチルアミン等のアミン類を添加存在させることもできる。反応は、溶媒の還流温度付近の温度条件下に約1~30時間を要して行なわれ、かくして化合物(1y)を収得できる。

【0055】

【化19】

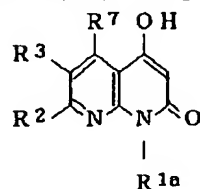
チル-エタノール等の溶媒中、塩酸、硫酸等の鉱酸を加えて、溶媒の還流温度付近の温度条件下に、10分~2時間程度を要して行なうことができる。

【0057】尚、前記反応工程式-1~3において原料として用いる化合物(2a)及び(2b)の内、=Y-が基=C R'-である化合物(2a')及び(2b')は、例えば下記反応工程式-17に示す方法により製造できる。

【0058】

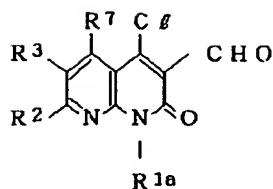
【化20】

19
[反応工程式-17]

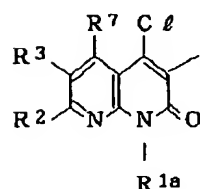


(10)

ビルスマイヤー反応

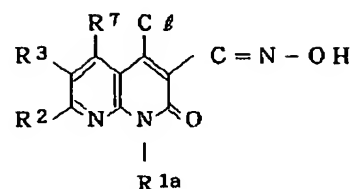


(2b')



(2a')

脱水



(11)

【0059】(式中、R^{1a}、R²、R³及びR⁷は前記に同じ。)

上記反応工程式-17に示す化合物(10)のビルスマイヤー反応は、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ベンゼン等の不活性溶媒中、N、N-ジ置換ホルムアミドと酸化ハロゲン化物とを用いて化合物(10)を処理することにより実施される。N、N-ジ置換ホルムアミドとしては、例えばN、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N、N-ジエチルホルムアミド等を、酸化ハロゲン化物としては、例えばオキシ塩化リン等をそれぞれ例示でき、通常之等はそれぞれ化合物(10)に対して1~10倍モル量程度、好ましくは3~4倍モル量程度用いるのがよい。反応条件としては、-20~150℃程度の温度で、通常4~30時間、好ましくは8~20時間を採用するのがよい。

【0060】次に、得られた化合物(2b')の化合物(11)への変換反応は、水、メタノール、エタノール、プロパノール等の溶媒中、約1~10倍当量のヒドロキシルアミン塩酸塩と処理することにより行われる。反応温度は0~100℃、好ましくは20~50℃と

し、反応時間は0.5~5時間、好ましくは0.5~1時間とするのが適当である。

【0061】続いて、化合物(11)を脱水反応させることにより、化合物(2a')を得ることができる。該反応は、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、ベンゼン、トルエン等の不活性溶媒中、脱水剤としてオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等を化合物(11)に対して1~10倍モル量用い、0~100℃程度、好ましくは0~50℃程度で、約1~8時間、好ましくは約1~3時間処理することにより実施される。

【0062】尚、上記反応工程式-17における出発化合物(10)は、例えば、J. Med. Chem., 31, 2108(1988)に記載の方法に準じて製造することができる。

【0063】また、前記反応工程式-1、-1'及び-2において原料とする化合物(2a)中、Yが窒素原子である化合物(2a')は、例えば下記反応工程式-18に示す方法により製造することができる。

【0064】

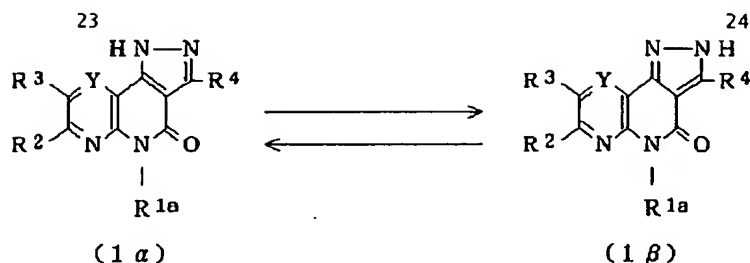
【化21】

22



【００６８】上記各反応工程式に示した各工程における 40
目的化合物は、通常、の分離手段により容易に単離精製で
きる。該手段としては例えば吸着クロマトグラフィー、
プレパラディブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒
抽出等を例示できる。

【化22】



【0074】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本 10
 発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

【0075】

【実施例1】3-アミノ-1-メチル-5-(n-プロ
 ビル)-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフ
 チリジン-4(5H)-オンの製造

(工程1) 2-クロロニコチン酸メチル34gをエタノール300mlに溶解し、プロピルアミン29gを加え、100℃で1晩攪拌した。エタノールを減圧留去した後、水100mlを加え、ジエチルエーテルで抽出した(150ml×3)。有機層を集めて水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して2-(n-プロピルアミノ)-メチルニコチネート35gを得た。

【0076】¹H-NMR

1.01(3H, t, J=7.6), 1.55-1.70(2H, m), 3.87(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.3), 6.49(1H, dd, J=4.8, 7.8), 8.01(1H, brs), 8.10(1H, d, J=7.8), 8.28(1H, d, J=4.8) [CDCl₃]

(工程2) 2-(n-プロピルアミノ)-メチルニコチネート35gを無水酢酸130mlに溶解し、160℃で1晩攪拌した。反応終了後減圧濃縮し、酢酸エチル300mlを加え、水で3回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル)で精製して、2-(N-アセチル-N-n-プロピルアミノ)メチルニコチネート25gを得た。

【0077】¹H-NMR

0.86(3H, t, J=7.6), 1.56(2H, q, J=7.6), 2.08(3H, s), 3.93(3H, s), 4.37(2H, t, J=7.3), 7.43(1H, dd, J=4.8, 7.6), 8.33(1H, d, J=7.6), 8.70(1H, d, J=4.8) [CDCl₃]

(工程3) 工程2で得られた化合物24gをキシレン350mlに加えて150℃まで加温し、カリウム-tert-ブトキシド31gを加えて1時間攪拌した。反応終了後、水100mlを加え、水層をクエン酸水溶液でpH5として析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄して4-ヒドロキシ-1-(n-プロピル)-1,8-ナフ

チリジン-2(1H)-オン12gを得た。

【0078】¹H-NMR

0.89(3H, t, J=7.4), 1.55-1.69(2H, m), 4.26(2H, t, J=7.4), 5.89(1H, s), 7.28(1H, dd, J=4.5, 7.6), 8.23(1H, d, J=7.6), 8.64(1H, d, J=4.5), 11.70(1H, brs) [DMSO-d₆]

(工程4) 工程3で得られた化合物10gをクロロホルム100mlに溶解し、DMF14mlを加えて-10℃に冷却し、オキシ塩化リン15mlを滴下した。その後室温で2時間攪拌し、更に70℃で1晩攪拌した。反応混合物に水50mlを加えてジクロロメタンで抽出し(100ml×3)、ジクロロメタン層を集めて減圧濃縮した。残渣の粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して4-クロロ-3-ホルミル-1-(n-プロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン11gを得た。

【0079】¹H-NMR

1.03(3H, t, J=7.4), 1.65-1.90(2H, m), 4.49(2H, t, J=7.4), 7.33(1H, dd, J=4.4, 7.9), 8.54(1H, d, J=7.9), 8.74(1H, d, J=4.4), 10.54(1H, s) [CDCl₃]

(工程5) 工程4で得られた化合物10gをエタノール100mlに溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩10gを加え、室温で40分攪拌した。反応混液を0℃に冷却し、析出した結晶を濾取して4-クロロ-1-(n-プロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン-3-カルバルデヒドオキシム7.5gを得た。

【0080】¹H-NMR

0.93(3H, t, J=7.4), 1.57-1.75(2H, m), 4.34(2H, t, J=7.7), 7.47(1H, dd, J=4.7, 8.2), 8.24(1H, s), 8.43(1H, d, J=8.2), 8.74(1H, d, J=4.7), 11.92(1H, s) [DMSO-d₆]

(工程6) 工程5で得られた化合物3.0gをTHF50mlに溶解し、オキシ塩化リン5.0gを0℃で滴下した。室温で1時間攪拌した後、水100mlを加え、析出した結晶を濾取して4-クロロ-3-シアノ-1-(n-プロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)

－オン2.3gを得た。

【0081】¹H-NMR

1.01 (3H, t, J=7.5), 1.69-1.85 (2H, m), 4.49 (2H, t, J=7.8), 7.40 (1H, dd, J=4.6, 8.6), 8.38 (1H, d, J=8.6), 8.80 (1H, d, J=4.6) [CDC1,]

(工程7) 工程6で得られた化合物1.4gをメタノール20mlに懸濁し、メチルヒドラジン0.8gを室温で滴下した。室温で20分間攪拌し、更に60℃で10分攪拌した。水50mlと炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加え、析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄して目的化合物1.3gを得た。

【0082】

【実施例2～7】実施例1と同様にして、本発明の各化合物を製造した。

【0083】

【実施例8】3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-1-エチル-5-(n-プロピル)-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オンの製造
実施例1で得られた化合物0.80gを無水酢酸20mlに溶解し、90℃で30分攪拌した。反応後、減圧濃縮し、残渣の粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して目的化合物0.77gを得た。

【0084】

【実施例9～13】実施例8と同様にして、本発明の化合物を製造した。

【0085】

【実施例14】3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)-1-エチル-5-(n-プロピル)-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オンの製造
実施例9で得られた化合物2.6gをDMF40mlに

懸濁させ、60%水素化ナトリウム380mgを氷冷下に加え、氷冷下で30分攪拌した。次に、ヨウ化メチル1.4gを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水の中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶して目的化合物1.8gを得た。

【0086】

【実施例15】実施例14と同様にして、本発明の化合物を製造した。

【0087】

【実施例16】1-エチル-3-N-メチルアミノ-5-(n-プロピル)-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オンの製造
実施例14で得られた化合物1.5gをエタノール20mlに溶解し、濃塩酸20mlを加えて100℃で1時間攪拌した。反応液を冷却し、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン-n-ヘキサンで再結晶して目的化合物0.87gを得た。

【0088】

【実施例17】実施例16と同様にして、本発明の化合物を製造した。

【0089】

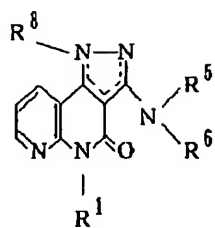
【実施例18～21】実施例1と同様にして、本発明の化合物を製造した。

【0090】以上の各実施例で得られた化合物及びそれらの物性(¹H-NMR及び融点(m.p., °C))を下記第1表及び第2表に示す。

【0091】

【表1】

第 1 表



No	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁸	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
1	n-C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	1.01 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.68-1.81 (2H, m), 4.13 (3H, s), 4.43 (2H, t, J=7.7 Hz), 4.86 (2H, brs), 7.20 (1H, dd, J=4.6, 7.9 Hz), 8.24 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.58 (1H, d, J=4.6 Hz) [CDCl ₃]	210 — 213
2	n-C ₃ H ₇	H	H	C ₂ H ₅	0.91 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.55-1.72 (2H, m), 4.34 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.44 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.56 (2H, brs), 7.36 (1H, dd, J=4.6, 8.1 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.61 (1H, d, J=4.6 Hz) [DMSO-d ₆]	197 — 200

第 1 表 (つづき)

No	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁸	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
3	n-C ₃ H ₇	H	H	n-C ₃ H ₇	0.99-1.06 (6H, m), 1.72-1.97 (4H, m), 4.35 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.45 (2H, t, J=7.8Hz), 4.86 (2H, br s), 7.21 (1H, dd, J=4.5, 7.9Hz), 8.12 (1H, d, J=7.9Hz), 8.58 (1H, d, J=4.5Hz) (CDCl ₃)	136 — 138
4	n-C ₄ H ₉	H	H	CH ₃	0.92 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30-1.40 (2H, m), 1.54- 1.66 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.36 (2H, t, J=7.2Hz), 5.53 (2H, s), 7.33 (1H, dd, J=4.7, 8.2Hz), 8.51 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.61 (1H, d, J=4.7Hz) (DMSO-d ₆)	223 — 224
5	n-C ₄ H ₉	H	H	C ₂ H ₅	0.92 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.2Hz), 1.30- 1.40 (2H, m), 1.55 -1.63 (2H, m), 4.38 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.44 (2H, q, J=7.2Hz), 5.56 (2H, s), 7.35 (1H, dd, J=4.5, 8.2Hz), 8.45 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.62 (1H, d, J=4.5Hz) (DMSO-d ₆)	200 — 201

【0093】

【表3】

第 1 表 (つづき)

No	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁸	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
6	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	1.32 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.12 (3H, s), 4.55 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.84 (2H, brs), 7.21 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.59 (1H, d, J=4.8 Hz) (CDCl ₃)	222
7	C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	1.32 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.51 (3H, t, J=7.3 Hz), 4.44 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.55 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.88 (2H, bs), 7.21 (1H, dd, J=4.8, 8.1 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.58 (1H, d, J=4.8 Hz) (CDCl ₃)	228
8	n-C ₃ H ₇	H	O -CCH ₃	CH ₃	0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.56-1.73 (2H, m), 2.13 (3H, s), 4.27 (3H, s), 4.35 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J=4.8, 8.1 Hz), 8.60 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.66 (1H, d, J=4.8 Hz) (DMSO-d ₆)	203 — 206

第 1 表 (つづき)

No	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁸	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
9	n-C ₃ H ₇	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	C ₂ H ₅	1. 03 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 57 (3H, t, J=7. 4 Hz), 1. 71-1. 90 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 4. 48 (2H, t, J=7. 6 Hz), 4. 66 (2H, q, J=7. 4 Hz), 7. 30 (1H, dd, J=4. 4, 7. 9 Hz), 8. 24 (1H, d, J=7. 9 Hz), 8. 65 (1H, d, J=4. 4 Hz), 9. 35 (1H, brs) (CDCl ₃)	180 — 183
10	n-C ₄ H ₉	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	CH ₃	0. 92 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 30-1. 45 (2H, m), 1. 55-1. 65 (2H, m), 2. 10 (3H, s), 4. 27 (3H, s), 4. 40 (2H, t, J=7. 2 Hz), 7. 41 (1H, dd, J=4. 5, 8. 4 Hz), 8. 63 (1H, d, J=8. 4 Hz), 8. 68 (1H, d, J=4. 5 Hz), 9. 70 (1H, brs) (DMSO-d ₆)	219 — 220

[0095]

[表5]

第 1 表 (つづき)

No	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁸	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
11	$\alpha\text{-C}_4\text{H}_9$	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	C_2H_5	0.92 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.30-1.70 (4H, m), 2.12 (3H, s), 4.38 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.64 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.42 (1H, dd, J=4.0, 8.1 Hz), 8.55 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.67 (1H, d, J=4.0 Hz), 9.70 (1H, brs) (DMSO-d ₆)	194 — 195
12	C_2H_5	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	CH_3	1.34 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.29 (3H, s), 4.31 (3H, s), 4.58 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.30 (1H, dd, J=4.6, 7.9 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.66 (1H, d, J=4.6 Hz), 9.27 (1H, brs) (CDCl ₃)	219 — 222
13	C_2H_5	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	C_2H_5	1.35 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.57 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.30 (3H, s), 4.55-4.70 (4H, m), 7.33 (1H, dd, J=4.6, 8.0 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.66 (1H, d, J=4.6 Hz), 9.35 (1H, brs) (CDCl ₃)	197 — 200

第 1 表 (つづき)

No	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁸	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
14	n-C ₃ H ₇	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	C ₂ H ₅	0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 1.84 (3H, s), 3.19 (3H, s), 4.38 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.72 (1H, q, J=7.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J=4.7, 8.0 Hz), 8.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.71 (1H, d, J=4.7 Hz) (DMSO-d ₆)	138 - 141
15	n-C ₃ H ₇	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CCH}_3 \end{array}$	CH ₃	0.92 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.61-1.70 (2H, m), 1.83 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.34 (3H, s), 4.36 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J=4.9, 7.9 Hz), 8.68 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.71 (1H, d, J=4.7 Hz) (DMSO-d ₆)	192 - 194

[0097]

【表7】

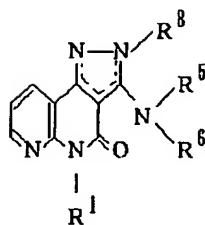
第 1 表 (つづき)

No	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁸	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
16	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	C ₂ H ₅	0.90 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.55-1.65 (2H, m), 2.86 (3H, d, J=5.2 Hz), 4.32 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.48 (1H, q, J=7.2 Hz), 5.72 (1H, q, J=5.2 Hz), 7.35 (1H, dd, J=4.7, 8.1 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.62 (1H, d, J=4.7 Hz) (DMSO-d ₆)	159 - 162
17	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	0.90 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.60-1.68 (2H, m), 2.84 (3H, d, J=5.0 Hz), 4.11 (3H, s), 4.33 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.69 (1H, q, J=5.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J=4.9, 7.9 Hz), 8.53 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.61 (1H, d, J=4.9 Hz) (DMSO-d ₆)	142 ... 144

【0098】

【表8】

第 2 表



No	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁸	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
18	n-C ₇ H ₇	H	H		0.90 (3H, t, J=7.4) 1.58-1.67 (2H, m), 4.25 (2H, t, J=7.4), 6.76-6.84 (3H, m), 7.19- 7.25 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J=4.7, 7.9), 8.41 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=7.9) 8.75 (1H, d, J=4.7) 10.17 (1H, s) (DMSO-d ₆)	186 — 188
19	n-C ₃ H ₇	H	H	t-Bu	0.91 (3H, t, J=7.4) 1.59-1.69 (2H, m), 1.65 (9H, s), 4.27 (2H, t, J=7.4), 6.26 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=4.7, 7.7), 8.27 (1H, d, J=7.7), 8.50 (1H, d, J=4.7) (DMSO-d ₆)	134 — 135

[0099]

[表9]

第 2 表 (つづき)

No	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
20	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	H	CH ₂ Cl ₃	0.91 (3H, t, J=7.4), 1.60-1.69 (2H, m), 4.27 (2H, t, J=7.4), 5.12 (2H, q, J=8.9), 6.96 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J=4.7, 7.7), 8.28 (1H, d, J=7.7), 8.54 (1H, d, J=4.7) (DMSO-d ₆)	246 — 247
21	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	H	H	0.93 (3H, t, J=7.4), 1.60-1.68 (2H, m), 4.30 (2H, t, J=7.4), 5.90 (2H, brs), 7.29 (1H, dd, J=4.7, 7.7), 8.33 (1H, d, J=7.7), 8.55 (1H, d, J=4.7), 12.65 (1H, brs) (DMSO-d ₆)	232 — 234

【0100】

【実施例22〜31】実施例1と同様にして、本発明の化合物を製造した。

【0101】得られた各化合物及びそれらの物性（¹H-NMR及び融点（mp, °C））を第3表に示す。

【0102】

【実施例32】3-アミノ-1-フェニル-5-(*n*-プロピル)-1H-ピラゾル〔4, 3-c〕〔1, 8〕ナフチリジン-4 (5H)-オンの製造

カリウム-*t*-ブトキシド2.58gを*t*-ブタノール70ml中に70°Cに加熱して溶解し、そこにフェニルヒドラジン0.91mlを加えて70°Cで30分間攪拌した。次に、これを氷冷し、4-クロロ-3-シアノ-1-(*n*-プロピル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン2.28gを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合液を水中に移して酢酸エチルで抽出し、有

機層を集めて水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…ジクロロメタン：酢酸エチル=8：1）で精製して、目的化合物の結晶140mgを得た。得られた化合物及びその物性（¹H-NMR及び融点（mp, °C））を第3表に示す。

【0103】尚、上記において原料として用いた4-クロロ-3-シアノ-1-(*n*-プロピル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オンは、実施例1の工程1〜6と同様にして合成した。

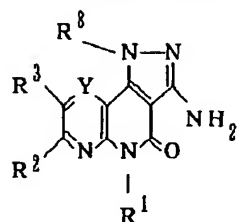
【0104】

【実施例33】実施例32と同様にして、本発明化合物を製造した。得られた化合物及びその物性（¹H-NMR及び融点（mp, °C））を第3表に示す。

【0105】

【表10】

第 3 表



No	R ¹	R ²	R ³	R ⁸	Y	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
22	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	CH	0.99 (3H, t, J=7.4) 1.73-1.82 (2H, m) 2.62 (3H, s), 4.10 (3H, s), 4.45 (2H, q, J=7.6), 4.82 (2H, brs), 7.05 (1H, d, J=8.0), 8.11 (1H, d, J=8.0) [CDCl ₃]	216 — 218
23	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	CH	1.31 (3H, t, J=7.0) 2.63 (3H, s), 4.10 (3H, s), 4.56 (2H, q, J=7.0), 4.81 (2H, brs), 7.05 (1H, d, J=8.2), 8.12 (1H, d, J=8.2) [CDCl ₃]	238 — 239
24	C ₂ H ₅	CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH	1.31 (3H, t, J=7.1) 1.49 (3H, t, J=7.2) 2.63 (3H, s), 4.41 (2H, q, J=7.2) 4.55 (2H, q, J=7.1) 4.85 (2H, brs), 7.06 (1H, d, J=8.2) 8.01 (1H, d, J=8.2) [CDCl ₃]	220 — 221

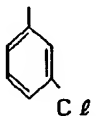
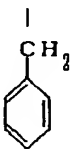
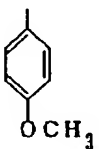

第 3 表 (つづき)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
25	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃ C	0.99 (3H, t, J=7.9) 1.69-1.85 (2H, m) 2.54 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.87 (3H, s) 4.41 (2H, t, J=7.9) 4.91 (2H, brs), 6.86 (1H, s) (CDCl ₃)	171 -
26	n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	CH ₃ C	0.89 (3H, t, J=7.4) 1.53-1.70 (2H, m) 2.47 (3H, s), 2.70 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=7.3), 6.16 (2H, brs), 6.95 (1H, s), 12.33 (1H, brs) (CDCl ₃)	269 -
27	n-C ₃ H ₇	-SCH ₃	F	CH ₃	CH	0.92 (3H, t, J=7.4) 1.5-1.8 (2H, m) 2.65 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.32 (2H, t, J=7.4), 5.53 (2H, s), 8.27 (1H, d, J=10.1) (DMSO-d ₆)	236 -
28	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃ C	0.99 (3H, t, J=7.4) 1.68-1.80 (2H, m) 2.54 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.45 (2H, q, J= 7.4), 4.91 (2H, brs), 6.86 (1H, s) (CDCl ₃)	141 -

[0107]

[表12]


第 3 表 (つづき)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁸	Y	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
29		H	H	CH ₃	CH	4. 18 (3H, s), 4. 81 (2H, br s), 7. 15-7. 31 (3H, m), 7. 43-7. 53 (2H, m), 8. 30 (1H, d, J=8. 0), 8. 42 (1H, d, J=4. 8) [CDCl ₃]	263 - 265
30		H	H	CH ₃	CH	4. 10 (3H, s), 5. 56 (2H, s), 5. 60 (2H, s), 7. 1-7. 4 (6H, m), 8. 5-8. 6 (2H, m) [DMSO-d ₆]	237 - 239
31		H	H	CH ₃	CH	3. 88 (3H, s), 4. 19 (3H, s), 4. 81 (2H, br s), 7. 08 (2H, d, J=8. 9), 7. 20 (2H, d, J=8. 9), 7. 24 (1H, dd, J=4. 7, 7. 4), 8. 27 (1H, d, J=7. 4), 8. 46 (1H, d, J=4. 7) [CDCl ₃]	320 以上
32	n-C ₃ H ₇	H	H		CH	0. 94 (3H, t, J=7. 4), 1. 5-1. 8 (2H, m), 4. 35 (2H, t, J=7. 4), 5. 76 (1H, s), 7. 11 (1H, dd, J=8. 2, 4. 7), 7. 45 (1H, dd, J=8. 2, 1. 7), 7. 62 (5H, s), 8. 57 (1H, dd, J=4. 7, 1. 7) [DMSO-d ₆]	246 - 248

{0108}

【表13】

第 3 表 (つづき)

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁸	Y	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
33	CH ₃	H	H		CH	3.66 (3H, s), 5.76 (2H, s), 7.14 (1H, dd, J=8.2, 4.7), 7.4-7.5 (3H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 8.57 (1H, dd, J=4.7, 1.7) (DMSO-d ₆)	247 — 250

【0109】

【実施例34】3-アミノ-2-エトキシカルボニル-5-フェニルチエノ〔3,2-c〕〔1,8〕ナフチリジン-4(5H)-オンの製造

エタノール300ml中にナトリウムエトキシド5.9gを懸濁させ、そこにチオグリコール酸エチル5.64ml及び4-クロロ-3-シアノ-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン12gを室温で順次加え、1時間加熱還流した。反応終了後、放冷し、析出した結晶を濾取し、水、エタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物の結晶12gを得た。

【0110】得られた化合物及びその物性(¹H-NM

R及び融点(mp, °C))を第4表に示す。

【0111】尚、上記において原料として用いた4-クロロ-3-シアノ-1-フェニル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンは、実施例1の工程1~6と同様にして合成した。

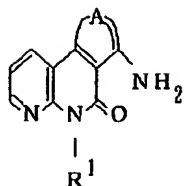
【0112】

【実施例35~37】実施例34と同様にして、本発明化合物を製造した。得られた化合物及びその物性(¹H-NMR及び融点(mp, °C))を第4表に示す。

【0113】

【表14】

第 4 表



No	R ¹	-A=	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
34		$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	1. 41 (3H, t, J=6.9) 4. 37 (2H, q, J=6.9) 6. 9-7. 2 (2H, brs) 7. 21 (1H, dd, J=7. 7, 4. 7), 7. 2-7. 4 (2H, m), 7. 5-7. 6 (3H, m) 8. 12 (1H, dd, J=7. 7, 1. 8), 8. 47 (1H, dd, J=4. 7, 1. 8) (CDCl ₃)	275 - 277
35	n-C ₃ H ₇	$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	1. 03 (3H, t, J=7. 6) 1. 39 (3H, t, J=7. 2) 1. 7-1. 9 (2H, m) 4. 35 (2H, q, J=7. 2) 4. 48 (2H, t, J=7. 6) 7. 20 (1H, dd, J=7. 7, 4. 6), 8. 04 (1H, dd, J=7. 7, 1. 6), 8. 61 (1H, dd, J=4. 6, 1. 6) (CDCl ₃)	175 - 177
36	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	1. 40 (3H, t, J=6. 9) 3. 84 (3H, s), 4. 36 (2H, q, J=6. 9), 7. 0-7. 3 (2H, br), 7. 22 (1H, dd, J=7. 9, 4. 9), 8. 05 (1H, dd, J=7. 9, 1. 7), 8. 62 (1H, dd, J=4. 9, 1. 7) (CDCl ₃)	190 - 192

第 4 表 (つづき)

No	R ¹	-A=	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
37	n-C ₃ H ₇	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ COOCH}_3 \\ \quad \\ -\text{N}-\text{C}= \end{array} $	1. 01 (3H, t, J=7. 6) 1. 6-1. 9 (2H, m) 3. 91 (3H, s), 4. 27 (3H, s), 4. 44 (2H, t, J=7. 6), 5. 93 (2H, brs), 7. 16 (1H, dd, J=7. 9, 4. 6) 8. 38 (1H, dd, J=7. 9, 1. 6), 8. 53 (1H, dd, J=4. 6, 1. 6) (CDCl ₃)	232 - 233 (分解)

【0115】

【実施例38】1-メチル-5-(n-プロピル)-1
H-ピラゾロ[4, 3-c][1, 8]ナフチリジン-
4(5H)-オンの製造

メタノール20ml中にトリエチルアミン900mg、
メチルヒドラジン260mg及び4-クロロ-3-シア
ノ-1-(n-プロピル)-1, 8-ナフチリジン-2
(1H)-オン1. 1gを加え、70°Cで1晩攪拌し
た。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー(溶出液…ジクロロメタン:酢酸エ

チル=1:1)で精製して、目的化合物の結晶470mg
を得た。得られた化合物及びその物性(¹H-NMR
及び融点(mp, °C))を第5表に示す。

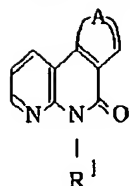
20 【0116】

【実施例39~64】実施例38と同様にして、本発明
化合物を製造した。得られた化合物及びその物性(¹H
-NMR及び融点(mp, °C))を第5表に示す。

【0117】

【表16】

第 5 表

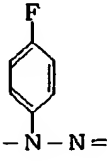
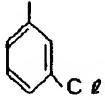
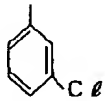


No	R ¹	-A=	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
38	n-C ₃ H ₇	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	0.92 (3H, t, J=7.2) 1.62-1.70 (2H, m) 4.36-4.39 (2H, m) 4.36 (3H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.0, 4.7) 8.16 (1H, s), 8.63- 8.70 (2H, m) (DMSO-d ₆)	151 - 152
39	n-C ₃ H ₇	-NH-N=	0.93 (3H, t, J=7.2) 1.63-1.71 (2H, m) 4.36-4.41 (2H, m) 8.44 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J=7.6, 4.7) 8.50 (1H, d, J=7.6) 8.65 (1H, d, J=4.7) 14.3 (1H, brs) (DMSO-d ₆)	229 - 230
40	n-C ₃ H ₇	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	0.92 (3H, t, J=7.4) 1.6-1.8 (2H, m) 3.8-3.9 (2H, m) 4.39 (2H, t, J=7.4) 4.76 (2H, t, J=5.6) 5.05 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=8.2, 4.7) 8.22 (1H, s), 8.66 (1H, dd, J=4.7, 1.8) 8.74 (1H, dd, J=8.2, 1.8) (DMSO-d ₆)	190 - 191

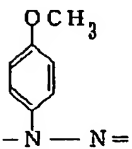
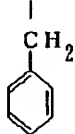
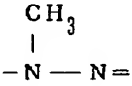
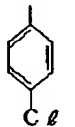
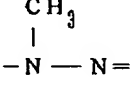
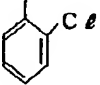
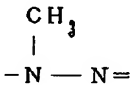
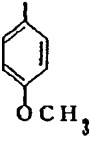
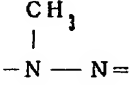
【0118】

【表17】

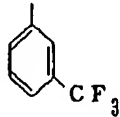
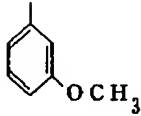
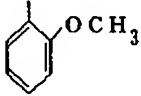
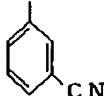
第 5 表 (つづき)

No	R ¹	-A=	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
41	CH ₃		3.70 (3H, s), 7.19 (1H, dd, J=8.2, 4.7) 7.4-7.6 (3H, m) 7.7-7.8 (2H, m) 8.43 (1H, m), 8.62 (1H, dd, J=4.7, 1.7) (DMSO-d ₆)	215 - 216
42		CH ₃ -N=N=	4.43 (3H, s), 7.15- 7.28 (3H, m), 7.43- 7.56 (2H, m), 8.25 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=7.9), 8.47 (1H, d, J=4.5) (CDCl ₃)	235 - 237
43		-NH-N=	7.23-7.61 (6H, m) 8.39 (1H, d, J=4.8) 8.52 (1H, s) 8.54 (1H, d, J=5.7) (DMSO-d ₆)	246 - 248
44	CH ₃	CH ₃ -N=N=	3.71 (3H, s), 4.37 (3H, s), 7.43 (1H, dd, J=7.9, 4.9) 8.17 (1H, s), 8.6- 8.7 (2H, m) (DMSO-d ₆)	260 - 262
45	CH ₃	C ₂ H ₅ -N=N=	1.46 (3H, t, J=7.4) 3.71 (3H, s), 4.74 (2H, q, J=7.4) 7.44 (1H, dd, J=8.1, 4.8), 8.21 (1H, s) 8.60 (1H, dd, J=8.1, 1.8), 8.69 (1H, dd, J=4.7, 1.8) (DMSO-d ₆)	175 - 177

第 5 表 (つづき)

No	R ¹	-A=	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
46	n-C ₃ H ₇		0.94 (3H, t, J=7.4) 1.6-1.8 (2H, m), 3.39 (3H, s), 4.41 (2H, t, J=7.4), 7.22 (1H, dd, J=8.1, 4.7), 7.55 (1H, d, J =8.1), 7.76 (4H, s), 8.46 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=4.7) (DMSO-d ₆)	165 -- 167
47			4.39 (3H, s), 5.68 (2H, s), 7.1-7.3 (5H, m), 7.43 (1H, dd, J=7.9, 4.7) 8.21 (1H, s), 8.62 (1H, dd, J=4.7, 1.7) 8.69 (1H, dd, J= 7.9, 1.7) (DMSO-d ₆)	214 -- 215
48			4.43 (3H, s), 7.23 (2H, dd, J=4.9, 7.9) 7.20 (2H, d, J=8.6) 7.53 (2H, d, J=8.6) 8.24 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=7.9) 8.46 (1H, d, J=4.9) (CDCl ₃)	269 -- 272
49			4.43 (3H, s), 7.22- 7.67 (5H, m), 8.26 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=8.0), 8.45 (1H, d, J=5.0) (CDCl ₃)	208 -- 210
50			3.89 (3H, s), 4.42 (3H, s), 7.05-7.29 (5H, m), 8.24 (1H, s) 8.40 (1H, d, J=7.9) 8.50 (1H, d, J=4.6) (CDCl ₃)	260 -- 262

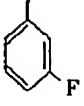
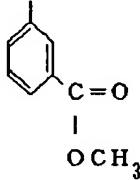
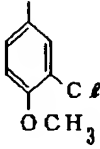
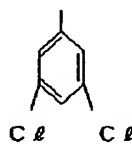
第 5 表 (つづき)

No	R ¹	-A=	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
51		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	4.43 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J=4.6, 7.9), 7.45-7.79 (4H, m), 8.23 (1H, s), 8.40-8.45 (2H, m) (CDCl ₃)	217 — 219
52		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	3.82 (3H, s), 4.43 (3H, s), 6.81 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.4), 7.04 (1H, d, J=8.4), 7.25 (1H, dd, J=4.3, 7.9), 7.48 (1H, dd, J=8.4, 8.4), 8.25 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=7.9), 8.48 (1H, d, J=4.3) (CDCl ₃)	248 — 251
53		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	3.69 (3H, s), 4.42 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=7.9), 7.15 (1H, d, J=7.7), 7.20-7.50 (3H, m), 8.24 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=8.1), 8.46 (1H, d, J=5.2) (CDCl ₃)	246 — 248
54		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	4.43 (3H, s), 7.43 (1H, dd, J=4.7, 7.9), 7.70-7.95 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=4.7), 8.72 (1H, d, J=7.9) (DMSO-d ₆)	285 — 287

[0121]

【表20】


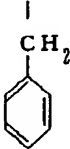

第 5 表 (つづき)

No	R ¹	-A=	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
55		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	4.43 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=8.9) 7.07 (1H, d, J=7.9) 7.20-7.54 (3H, m) 8.25 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=8.1) 8.46 (1H, d, J=4.4) (CDCl ₃)	238 - 241
56		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	3.90 (3H, s), 4.44 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J=4.6, 7.9) 7.48 (1H, d, J=7.8) 7.65 (1H, dd, J=7.8, 7.8), 7.97 (1H, s) 8.19 (1H, d, J=7.8) 8.26 (1H, s), 8.39-8.45 (2H, m) (CDCl ₃)	219 - 222
57		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	3.98 (3H, s), 4.43 (3H, s), 7.09-7.30 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=8.1), 8.49 (1H, d, J=4.6) (CDCl ₃)	238 - 240
58		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	4.42 (3H, s), 7.42 (1H, dd, J=4.6, 7.9) 7.51 (2H, d, J=2.0) 7.74 (1H, dd, J=2.0, 2.0), 8.23 (1H, s) 8.46 (1H, d, J=4.6) 8.71 (1H, d, J=7.9) (DMSO-d ₆)	293 - 295

【0122】

【表21】

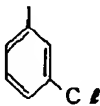
第 5 表 (つづき)

No	R ^I	-A=	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
59		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}-\text{OCH}_3 \\ \quad \\ -\text{N}-\text{C}= \end{array}$	3.83 (3H, s) 4.50 (3H, s) 7.20-7.60 (7H, m) 8.35 (1H, d, J=4.6) 8.78 (1H, d, J=7.9) (DMSO-d ₆)	280 - 282 分解
60	n-C ₃ H ₇	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	1.03 (3H, t, J=7.4) 1.43 (3H, t, J=6.9) 1.7-1.9 (2H, m) 4.42 (2H, q, J=6.9) 4.54 (2H, t, J=7.4) 7.23 (1H, dd, J=7.7, 4.7), 8.10 (1H, dd, J=7.7, 1.9), 8.38 (1H, s), 8.64 (1H, dd, J=4.7, 1.9) [CDCl ₃]	161 - 164
61		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	1.36 (3H, t, J=7.2) 4.37 (2H, q, J=7.2) 5.66 (2H, s), 7.1-7.3 (5H, m), 7.38 (1H, dd, J=7.7, 4.7), 8.09 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=7.7), 8.64 (1H, d, J=4.7) (DMSO-d ₆)	164 - 166
62		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	1.44 (3H, t, J=6.9) 4.44 (2H, q, J=6.9) 7.2-7.3 (3H, m) 7.5-7.7 (3H, m) 8.16 (1H, dd, J=7.7, 1.6), 8.39 (1H, s), 8.48 (1H, dd, J=5.0, 1.6) (CDCl ₃)	300 分解

[0123]

[表22]

第 5 表 (つづき)

No	R ¹	-A=	¹ H-NMR (δ) ppm	m p
63		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	1. 44 (3H, t, J=7. 4) 4. 44 (2H, q, J=7. 4) 7. 20 (1H, dd, J=4. 5, 7. 9), 7. 25-7. 55 (4H, m), 8. 17 (1H, d, J=7. 9), 8. 38 (1H, s), 8. 48 (1H, d, J=4. 5) [CDCl ₃]	230 - 233
64	n-C ₃ H ₇	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}-\text{OCH}_3 \\ \quad \\ -\text{N}-\text{C}= \end{array}$	0. 92 (3H, t, J=7. 4) 1. 61-1. 70 (2H, m) 4. 00 (3H, s), 4. 37- 4. 45 (2H, m), 4. 42 (3H, s), 7. 36 (1H, dd, J=8. 1, 4. 7) 7. 38 (1H, s), 8. 60 (1H, d, J=4. 7) 8. 70 (1H, d, J=8. 1) [DMSO-d ₆]	198 - 200

【0124】

【実施例65】3-アミノ-2-カルボキシ-5-フェニル-チエノ〔3, 2-c〕〔1, 8〕ナフチリジン-4 (5H)-オンの製造

エタノール300ml中に、実施例34で得られた化合物12gを溶かし、2N水酸化ナトリウム水溶液450mlを加えて5時間加熱還流した。反応終了後、濃塩酸83mlを加え、更にクエン酸水溶液を加えてpHを4に調整し、析出した結晶を濾取した。これをエタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物の結晶10gを得た。

【0125】得られた化合物及びその物性 (¹H-NMR及び融点 (mp, °C)) を第6表に示す。

【0126】

【実施例66~70】実施例65と同様にして、本発明化合物を製造した。得られた化合物及びその物性 (¹H

-NMR及び融点 (mp, °C)) を第6表に示す。

【0127】

【実施例71】3-アミノ-2-カルボキシ-5-フェニル-チエノ〔3, 2-c〕〔1, 8〕ナフチリジン-4 (5H)-オンのナトリウム塩の製造

実施例65と同様にして加熱還流を行なった後、反応混合物を室温まで冷却し、析出した結晶を濾取し、エタノール洗浄して、目的化合物の結晶を得た。

【0128】得られた化合物及びその物性 (¹H-NMR及び融点 (mp, °C)) を第6表に示す。

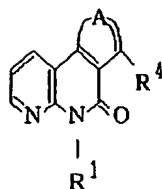
【0129】

【実施例72~73】実施例71と同様にして、本発明化合物を製造した。得られた化合物及びその物性 (¹H-NMR及び融点 (mp, °C)) を第6表に示す。

【0130】

【表23】

第 6 表





No	R ¹	-A=	R ⁴	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
65		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	-NH ₂	7.20-7.30 (3H, m) 7.40-7.60 (3H, m) 8.30-8.50 (2H, m) (DMSO-d ₆)	266 - 269 分解
66		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	H	7.3-7.4 (3H, m) 7.4-7.6 (3H, m) 8.07 (1H, s) 8.45 (1H, dd, J=4.7, 1.6), 8.50 (1H, dd, J=7.9, 1.6) (DMSO-d ₆)	100 以上
67	n-C ₃ H ₇	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	H	0.94 (3H, t, J=7.4) 1.5-1.8 (2H, m) 4.39 (2H, t, J=7.4) 7.38 (1H, dd, J=7.9, 4.7), 8.02 (1H, s) 8.42 (1H, dd, J=7.9, 1.7), 8.69 (1H, dd, J=4.7, 1.7) (DMSO-d ₆)	265 - 267
68		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	H	6.95 (1H, dd, J=4.7, 7.9), 7.20-7.61 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=4.7), 8.53 (1H, d, J=7.9), 13.10 (1H, br s) (DMSO-d ₆)	297 - 300

{0131}

【表24】

第 6 表 (つづき)

No	R ¹	-A=	R ²	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
69	n-C ₃ H ₇	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ COOH} \\ \quad \\ -\text{N} - \text{C} = \end{array}$	H	0.92 (3H, t, J=7.4) 1.61-1.70 (2H, m) 4.37-4.45 (2H, m) 4.42 (3H, s), 7.36 (1H, dd, J=8.1, 4.7) 7.35 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=4.7), 8.70 (1H, d, J=8.1) 13.0 (1H, brs) (DMSO-d ₆)	282 - 284 分解
70		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ COOH} \\ \quad \\ -\text{N} - \text{C} = \end{array}$	H	4.49 (3H, s) 7.20-7.60 (7H, m) 8.35 (1H, d, J=4.6) 8.77 (1H, d, J=7.9) (DMSO-d ₆)	295 - 300 分解
71		$\begin{array}{c} \text{COONa} \\ \\ -\text{S}-\text{C} = \end{array}$	-NH ₂	6.65 (2H, brs) 7.2-7.3 (3H, m) 7.4-7.6 (3H, m) 8.27 (1H, dd, J=7.9, 1.6), 8.32 (1H, dd, J=4.7, 1.6) (DMSO-d ₆)	300 以上
72	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{COONa} \\ \\ -\text{S}-\text{C} = \end{array}$	-NH ₂	3.70 (3H, s), 6.6- 6.8 (2H, br), 7.31 (1H, dd, J=7.8, 4.7) 8.23 (1H, dd, J=7.8, 1.7), 8.58 (1H, dd, J=4.7, 1.7) (DMSO-d ₆)	300 以上

[0132]

[表25]

第 6 表 (つづき)

No	R ¹	-A=	R ⁴	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
73	n-C ₃ H ₇	$\begin{array}{c} \text{COONa} \\ \\ -\text{S}-\text{C}= \end{array}$	-NH ₂	0.94 (3H, t, J=7.4) 7.6 7.8 (2H, m) 4.38 (2H, t, J=7.4) 6.73 (2H, brs). 7.31 (1H, dd, J=7.7, 4.9), 8.23 (1H, dd, J=7.7, 1.7), 8.58 (1H, dd, J=4.9, 1.7) (DMSO-d ₆)	275 - 277 分解

【0133】

【実施例74】3-アミノ-5-フェニル-チエノ

〔3, 2-c〕〔1, 8〕ナフチリジン-4 (5H) -
オンの製造

キノリン150ml中に実施例65で得られた化合物 20
 8.6gを溶かし、銅粉800mgを加えて30分間加
 熱還流した。反応終了後、放冷し、n-ヘキサン1リッ
 トルを加え、析出した結晶を濾取した。これをDMFに
 溶かし、不溶の銅粉を濾別し、濾液に水を加えて析出し
 た結晶を濾取した。得られた粗結晶をジクロロメタン-

メタノールより再結晶して、目的化合物の結晶6.1g
 を得た。

【0134】得られた化合物及びその物性 (¹H-NM
 R及び融点 (mp, °C)) を第7表に示す。

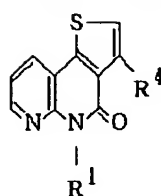
【0135】

【実施例75~76】実施例74と同様にして、本発明
 化合物を製造した。得られた化合物及びその物性 (¹H
 -NMR及び融点 (mp, °C)) を第7表に示す。

【0136】

【表26】

第 7 表



No	R ¹	R ⁴	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
74		-NH ₂	5. 84 (2H, s), 6. 28 (1H, s) 7. 3-7. 4 (3H, m) 7. 4-7. 6 (3H, m) 8. 3-8. 4 (2H, m) (DMSO-d ₆)	252 — 251 分解
75	n-C ₃ H ₇	-NH ₂	0. 94 (3H, t, J=7. 4) 1. 6-1. 8 (2H, m) 4. 39 (2H, t, J=7. 4) 5. 7-6. 1 (2H, br) 6. 22 (1H, s), 7. 31 (1H, d, J=7. 9, 4. 5), 8. 24 (1H, d, J=7. 9), 8. 59 (1H, d, J=4. 5) (DMSO-d ₆)	120 — 124 分解
76		H	7. 15-7. 36 (3H, m) 7. 41-7. 55 (3H, m) 7. 78 (1H, d, J=4. 9) 8. 15 (1H, d, J=7. 9) 8. 42 (1H, d, J=4. 5) (CDCl ₃)	205 — 207

[0137]

【実施例77】3-アミノ-5-エチル-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリド〔2, 3-b〕ピラジン-4 (5H)-オンの製造

3-アミノ-2-エトキシカルボニルピラジン7. 5g及びシアノ酢酸8. 5gを無水酢酸70ml中に溶解し、70℃で2時間加熱した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、次にクエン酸水溶液を加えてpHを4にした。析出した結晶を濾取し、これをメタノールで洗浄して、7-シアノ-8-ヒドロキシーピリド〔2, 3-b〕ピラジン-6 (5H)-オンの粗結晶4. 2gを得た。

【0138】次に、60%水素化ナトリウム2. 7gをDMG70ml中に懸濁させ、そこに上記で得られた結晶5gを室温で加え、室温で15分間攪拌した。続いて、ヨウ化エチル12. 6gを室温で加え、室温で一晩

攪拌した。反応終了後、減圧で濃縮し、残渣にクエン酸水溶液を加えてpHを4にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集めて水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して、7-シアノ-5-エチル-8-ヒドロキシーピリド〔2, 3-b〕ピラジン-6 (5H)-オンの粗結晶2. 1gを得た。

40 【0139】得られた粗結晶2. 0gをトルエン30mlに溶かし、トリエチルアミン1. 4g及びオキシ塩化リン3. 5mlを加え、100℃で1時間攪拌した。反応収量後、冷却し、砕いた氷を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集めて水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…クロロホルム）で精製して、8-クロロ-7-シアノ-5-エチル-ピリド〔2, 3-b〕ピラジン-6 (5H)-オンの結晶500mg（融点150~153℃）を得た。

【0140】得られた結晶及びメチルヒドラジンをを用い

て、実施例1と同様にして、目的化合物を得た。

【0141】得られた化合物及びその物性（¹H-NMR及び融点（mp, °C））を第8表に示す。

【0142】

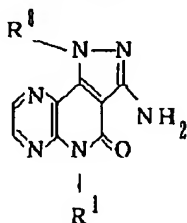
【実施例78～80】実施例77と同様にして、本発明*

*化合物を製造した。得られた化合物及びその物性（¹H-NMR及び融点（mp, °C））を第8表に示す。

【0143】

【表27】

第8表



No	R ¹	R ⁴	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
77	C ₂ H ₅	CH ₃	1. 19 (3H, t, J=7. 0), 4. 18 (3H, s), 4. 32 (2H, q, J=7. 0), 5. 66 (2H, brs), 8. 53 (1H, d, J=2. 5), 8. 64 (1H, d, J=2. 5) [DMSO-d ₆]	213 — 215
78	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1. 19 (3H, t, J=7. 1) 1. 38 (3H, t, J=7. 2) 4. 33 (2H, q, J=7. 1) 4. 65 (2H, q, J=7. 2) 5. 67 (2H, brs), 8. 54 (1H, d, J=2. 5), 8. 64 (1H, d, J=2. 5) [DMSO-d ₆]	172 — 174
79	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	0. 91 (3H, t, J=7. 4), 1. 38 (3H, t, J=7. 2), 1. 56-1. 70 (2H, m), 4. 24 (2H, q, J=7. 4), 4. 65 (2H, q, J=7. 2), 5. 67 (2H, brs), 8. 54 (1H, d, J=2. 3), 8. 64 (1H, d, J=2. 3) [CDCl ₃]	156 — 158
80	n-C ₃ H ₇	CH ₃	1. 00 (3H, t, J=7. 3), 1. 65-1. 78 (2H, m), 4. 30 (3H, s), 4. 37 (2H, t, J=7. 6), 4. 86 (2H, brs), 8. 39 (1H, d, J=2. 3), 8. 48 (1H, d, J=2. 3) [CDCl ₃]	193 — 195

【0144】

【実施例81】3-(N-メチルスルホニルアミノ)-5-フェニルチエノ〔3, 2-c〕〔1, 8〕ナフチリジン-4(5H)-オンの製造

実施例74で得られた化合物290mg及びトリエチルアミン120mgをジクロロメタン30mlに溶かし、塩化メタンスルホン340mgを加え、4時間加熱還流した。反応混合液を水中に注ぎ、この混合液を減圧濃

縮し、析出した結晶を濾取して、水及びメタノールで順次洗浄して、目的化合物の結晶200mgを得た。

【0145】得られた化合物及びその物性（¹H-NMR及び融点（mp, °C））を第9表に示す。

【0146】

【実施例82～89】実施例8と同様にして、本発明化合物を製造した。得られた化合物及びその物性（¹H-NMR

*NMR及び融点（mp, °C））を第9表に示す。

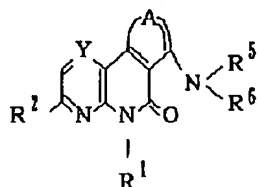
【0147】

【実施例90～96】実施例14と同様にして、本発明化合物を製造した。得られた化合物及びその物性（¹H-NMR及び融点（mp, °C））を第9表に示す。

【0148】

【表28】

第9表

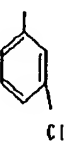
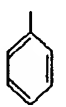


No	R ¹	R ²	-A=	Y	R ⁵	R ⁶	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
81		H	-S-CH=	CH		H	3.20 (3H, s) 7.33-7.60 (7H, m) 8.40-8.50 (2H, m) 9.61 (1H, brs) [DMSO-d ₆]	300 以上
82	n-C ₃ H ₇	CH ₃	 -N-N=	CH		H	1.01 (3H, t, J=7.6) 1.76 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.28 (3H, s) 4.47 (2H, t, J=7.6) 7.13 (1H, d, J=8.2) 8.20 (1H, d, J=8.2) 9.30 (1H, brs) [CDCl ₃]	197 - 198
83	C ₂ H ₅	CH ₃	 -N-N=	CH		H	1.33 (3H, t, J=7.0) 2.29 (3H, s), 2.67 (3H, s), 4.28 (3H, s), 4.59 (2H, q, J= 7.0), 7.14 (1H, d, J=7.9), 8.20 (1H, d, J=7.9), 9.29 (1H, brs) [CDCl ₃]	253 - 255

【0149】

【表29】





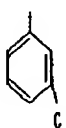





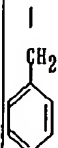
第 9 表 (つづき)

No	R ¹	R ²	-A=	Y	R ⁵	R ⁶	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
84		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	CH	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	2. 23 (3H, s), 4. 38 (3H, s), 7. 18 (1H, dd, J=4. 7, 7. 9) 7. 23-7. 35 (2H, m) 7. 45-7. 57 (2H, m) 8. 39 (1H, d, J=7. 9) 8. 49 (1H, d, J=4. 7) 9. 15 (1H, brs) (CDCl ₃)	261 — 263
85	n-C ₃ H ₇	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	N	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	1. 02 (3H, t, J=7. 4) 1. 65-1. 83 (2H, m) 2. 31 (3H, s), 4. 40 (2H, t, J=7. 6) 4. 48 (3H, s), 8. 49 (1H, d, J=2. 3) 8. 57 (1H, d, J=2. 3) 9. 14 (1H, brs) (CDCl ₃)	190 — 192
86	C ₂ H ₅	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	N	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	1. 33 (3H, t, J=7. 2) 2. 32 (3H, s), 4. 48 (3H, s), 4. 54 (2H, q, J=7. 2), 8. 50 (1H, d, J=2. 4) 8. 58 (1H, d, J=2. 4) 9. 13 (1H, brs) (CDCl ₃)	254 — 256
87		H	-S-CH=	CH	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	1. 11 (3H, t, J=7. 4) 3. 61 (2H, q, J=7. 4) 7. 3-7. 4 (3H, m) 7. 4-7. 6 (3H, m) 8. 11 (1H, s), 8. 4-8. 5 (2H, m), 10. 53 (1H, s) (DMSO-d ₆)	276 — 279 分解

[0150]

[表30]









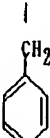
第 9 表 (つづき)

No	R ¹	R ²	-A=	Y	R ⁵	R ⁶	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
88		H	-S-CH=	CH		H	2.13 (3H, s) 7.35-7.56 (6H, m) 8.08 (1H, s) 8.43-8.47 (2H, m) 10.47 (1H, s) (DMSO-d ₆)	284 — 286 分解
89	n-C ₃ H ₇	H	 -N-C=	CH		H	0.92 (3H, t, J=7.4) 1.5-1.8 (2H, m) 2.06 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.23 (3H, s), 4.39 (2H, t, J= 7.6), 7.37 (1H, dd, J=7.2, 4.7), 8.61 (1H, dd, J=4.7, 1.4), 8.70 (1H, d, J=7.2), 9.62 (1H, brs) (DMSO-d ₆)	241 — 243
90		H	 -N-N=	CH		CH ₃	2.02 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.40 (3H, s), 7.19 (1H, dd, J=4.5, 8.4), 7.21 -7.35 (2H, m), 7.45-7.56 (2H, m) 8.42 (1H, d, J=8.4) 8.50 (1H, d, J=4.5) (CDCl ₃)	197 — 199
91		H	 -N-N=	CH			2.09 (3H, s), 4.31 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.13-7.60 (10H, m), 8.35 (1H, d, J=8.0) 8.46 (1H, d, J=4.7) (CDCl ₃)	193 — 195


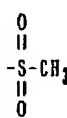


【0151】

【表31】

第 9 表 (つづき)

No	R ¹	R ²	-A=	Y	R ⁵	R ⁶	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
92		H	-S-CH=	CH			0.88 (3H, t, J=7.4) 1.8-2.0 (1H, m) 2.0-2.2 (1H, m) 3.08 (3H, m), 7.2- 7.5 (3H, m), 7.5- 7.7 (3H, m), 7.98 (1H, s), 8.42 (2H, dd, J=4.7, 1.7) 8.49 (2H, dd, J= 7.6, 1.7) (DMSO-d ₆)	288 - 290 分解
93		H	-S-CH=	CH			1.13 (3H, t, J=7.2) 3.32 (1H, td, J= 11.0, 7.1), 4.23 (1H, td, J=11.0, 7.1), 7.2-7.3 (4H, m), 7.4-7.6 (3H, m) 8.18 (1H, dd, J= 7.8, 1.8), 8.47 (1H, dd, J=4.8, 1.8) (CDCl ₃)	272 - 274
94		H	-S-CH=	CH			1.95 (3H, s), 4.08 (1H, d, J=4.8) 5.72 (1H, d, J=4.8) 6.87 (1H, s), 7.2- 7.4 (8H, m), 7.4- 7.7 (3H, m), 8.14 (1H, dd, J=7.9, 1.7), 8.47 (1H, dd, J=4.8, 1.7) (CDCl ₃)	230 - 232 分解

第 9 表 (つづき)

No	R ¹	R ²	-A=	Y	R ⁵	R ⁶	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
95		H	-S-CH=	CH		CH ₃	3.02 (3H, s), 3.23 (3H, s), 7.31-7.60 (6H, m), 8.41 (1H, d, J=4.2), 8.47 (1H, d, J=7.7) (DMSO-d ₆)	221 -- 223 分解
96		H	-S-CH=	CH		CH ₃	1.91 (3H, s), 3.26 (3H, s), 7.2-7.4 (4H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 8.19 (1H, dd, J=7.9, 1.7), 8.47 (1H, dd, J=4.7, 1.7) (CDCl ₃)	300 -- 301 分解

【0153】

【実施例97】2-メチル-5-(n-プロピル)-2H-ピラゾロ〔4,3-c〕〔1,8〕ナフチリジン-4(5H)-オンの製造

DMF 100ml中に60%水素化ナトリウム1.32gを懸濁させ、そこに実施例39で得られた化合物4.8gを加え、室温で30分間攪拌した。次に、ヨウ化メチル6gを滴下し、室温で24時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集めて水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…ジクロロメタン:酢酸エチル=1:1)で精製して、まず第1の画

分より1-メチル-5-(n-プロピル)-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕〔1,8〕ナフチリジン-4(5H)-オン【実施例38と同一化合物】の600mgを得、第2の画分より標記化合物2.8gを得た。

【0154】得られた化合物及びその物性(¹H-NMR及び融点(mp, °C))を第10表に示す。

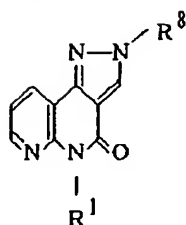
【0155】

【実施例98~102】実施例97と同様にして、本発明化合物を製造した。得られた化合物及びその物性(¹H-NMR及び融点(mp, °C))を第10表に示す。

【0156】

【表33】

第 10 表

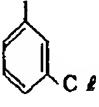


No	R ¹	R ⁸	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
97	n-C ₃ H ₇	CH ₃	0.92 (3H, t, J=7.4) 1.62-1.70 (2H, m) 4.11 (3H, s), 4.36 (2H, t, J=7.5), 7.32 (1H, dd, J=7.6, 4.9), 8.44 (1H, d, J=7.6), 8.60 (1H, d, J=4.9), 8.64 (1H, s) (DMSO-d ₆)	195 — 196
98	n-C ₃ H ₇		0.92 (3H, t, J=7.2) 1.62-1.70 (2H, m), 4.33-4.39 (2H, m), 5.61 (2H, s) 7.28-7.40 (6H, m) 8.42 (1H, d, J=7.6) 8.60 (1H, d, J=4.7) 8.86 (1H, s) (DMSO-d ₆)	172 — 173
99		CH ₃	4.17 (3H, s), 7.17-7.58 (5H, m), 8.23 (1H, s) 8.39 (1H, d, J=4.7) 8.49 (1H, d, J=7.6) (CDCl ₃)	265 — 268
100			5.53 (2H, s), 7.15-7.53 (10H, m), 8.20 (1H, s) 8.38 (1H, d, J=4.9) 8.52 (1H, d, J=7.9) (CDCl ₃)	249 — 251

[0157]

[表34]

第 10 表 (つづき)

No	R ¹	R ²	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
101		C ₂ H ₅	1.65 (3H, t, J=7.3) 4.43 (2H, q, J=7.3) 7.16-7.55 (5H, m) 8.26 (1H, s) 8.39 (1H, d, J=4.6) 8.51 (1H, d, J=7.7) (CDCl ₃)	205 — 207
102	n-C ₃ H ₇	CH ₂ CF ₃	0.99 (3H, t, J=7.4) 1.69-1.77 (2H, m), 4.40 -4.46 (2H, m), 5.53 (2H, q, J=8.8), 7.43 (1H, dd, J=7.7, 4.6), 8.53 (1H, d, J=7.7), 8.70 (1H, d, J=4.6), 8.89 (1H, s) (DMSO-d ₆)	208 — 209

【0158】

【実施例103】3-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕〔1,8〕ナフチリジン-4(5H)-オンの製造

実施例31で得られた化合物1.3gをジクロロメタン30mlに溶かし、そこに1N三臭化硼素ジクロロメタン溶液13mlを室温に加え、4時間加熱還流した。反応終了後、メタノールを加えて過剰の三臭化硼素を分解させ、次に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpHを9にした。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄し、目的化合物の結晶1.1gを得た。

【0159】得られた化合物及びその物性(¹H-NMR及び融点(mp, °C))を第11表に示す。

【0160】

【実施例104~107】実施例103と同様にして、

本発明化合物を製造した。得られた化合物及びその物性(¹H-NMR及び融点(mp, °C))を第11表に示す。

【0161】

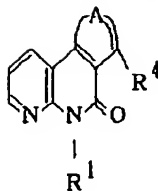
【実施例108】3-(N-ベンジルアミノ)-1-メチル-5-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕〔1,8〕ナフチリジン-4(5H)-オンの製造

原料として実施例91で得られた化合物を用い、実施例16と同様にして、標記化合物を得た。得られた化合物及びその物性(¹H-NMR及び融点(mp, °C))を第11表に示す。

【0162】

【表35】

第 11 表

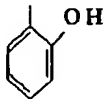
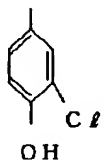
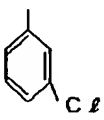
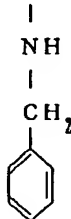


No	R ¹	R ⁴	-A=	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
103		-NH ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	4. 20 (3H, s) 6. 93 (2H, d, J=8. 4) 7. 06 (2H, d, J=8. 4) 7. 38 (1H, dd, J=4. 9, 7. 4). 8. 44 (1H, d, J=4. 9). 8. 61 (1H, d, J=7. 4), 9. 68 (1H, brs) [DMSO-d ₆]	320 以上
104		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	4. 44 (3H, s), 6. 70 (1H, d, J=8. 4), 6. 73 (1H, s), 6. 95 (1H, d, J=8. 4), 7. 28 (1H, dd, J=4. 5, 7. 9), 7. 36 (1H, dd, J=8. 4, 8. 4) 7. 45 (1H, s), 8. 19 (1H, s), 8. 43-8. 51 (2H, m) (CDCl ₃)	275 - 277
105		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	4. 44 (3H, s), 6. 99 (2H, d, J=8. 6), 7. 03 (2H, d, J=8. 6), 7. 28 (1H, dd, J=4. 9, 7. 9) 7. 49 (1H, s), 8. 18 (1H, s), 8. 44-8. 49 (2H, m) (CDCl ₃)	320 以上

[0163]

[表36]

第 11 表 (つづき)

No	R ¹	R ⁴	-A=	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
106		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	4.41 (3H, s) 6.88, 7.31 (4H, m) 7.36 (1H, dd, J=4.8, 8.0), 8.19 (1H, s) 8.42 (1H, d, J=4.8) 8.66 (1H, d, J=8.0) 9.43 (1H, s) (DMSO-d ₆)	291 — 293
107		H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	4.43 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=8.6), 7.14 (1H, d, J=8.6), 7.21 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J=4.6, 7.9), 8.22 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=7.9), 8.49 (1H, d, J=4.6), 9.08 (1H, s) (CDCl ₃)	289 — 293
108			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N}= \end{array}$	4.20 (3H, s) 4.55 (2H, d, J=5.9) 5.72 (1H, t, J=5.9) 7.19-7.53 (10H, m) 8.29 (1H, d, J=7.9) 8.42 (1H, d, J=5.0) (CDCl ₃)	235 — 238

【0164】

【実施例109】5-(3-カルボキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オンの製造

実施例54で得られた化合物1.0gをメタノール10mlに溶かし、濃塩酸20mlを加えて一晩加熱還流した。反応混合液に水を加え、析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄して、目的化合物600mgを得た。得られた化合物及びその物性 (¹H-NMR及び融点 (mp, °C)) を第12表に示す。

【0165】

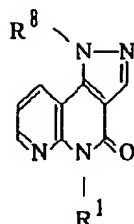
【実施例110】5-(3-シアノメトキシカルボニル

フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c][1,8]ナフチリジン-4(5H)-オンの製造
 実施例109で得られた化合物500mgをアセトン25mlに溶かし、クロロアセトニトリル130mg及びトリエタールアミン190mgを加えて一晩加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却し、析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄して、標記化合物420mgを得た。得られた化合物及びその物性 (¹H-NMR及び融点 (mp, °C)) を第12表に示す。

【0166】

【表37】

第 12 表



No	R ¹	R ⁸	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
109		CH ₃	4.43 (3H, s), 7.41 (1H, dd, J=4.7, 7.9) 7.60 (1H, d, J=8.0) 7.67 (1H, dd, J=7.7, 8.0) 7.82 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=7.7), 8.22 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=4.7), 8.71 (1H, d, J=7.9) 13.10 (1H, brs) (DMSO-d ₆)	120 以上
110		CH ₃	4.46 (3H, s), 5.02 (2H, s) 7.33 (1H, dd, J=4.8, 7.9) 7.58 (1H, d, J=7.9) 7.71 (1H, dd, J=7.9, 7.9) 7.98 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=7.9), 8.20 (1H, s) 8.42 (1H, d, J=4.8) 8.51 (1H, d, J=7.9) (CDCl ₃)	255 — 257

【0167】

【実施例111～112】3-ヒドロキシ-5-フェニル-チエノ〔3, 2-c〕〔1, 8〕ナフチリジン-4 (5H)-オン及び3-メトキシ-5-フェニル-チエノ〔3, 2-c〕〔1, 8〕ナフチリジン-4 (5H)-オンの製造

実施例96で得られた化合物500mgをメタノール20mlに溶かし、濃塩酸10mlを加えて一晚加熱還流した。反応混合液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出した沈殿を濾取し、これをジクロロメタンに溶かし、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液…ジクロロメタン：酢酸エチル＝10：1）で精製して、先の画分より3-ヒドロキシ体180mgを得、後の画分より3-メトキシ体80mgを得た。

【0168】得られた各化合物及びその物性（¹H-NMR及び融点（mp, °C））を第13表に示す。

【0169】

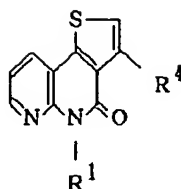
【実施例113】3-アセトキシ-5-フェニル-チエノ〔3, 2-c〕〔1, 8〕ナフチリジン-4 (5H)-オンの製造

実施例111で得られた化合物100mgを無水酢酸10mlに溶かし、一晚加熱還流した。反応混合液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取して、標記化合物80mgを得た。得られた各化合物及びその物性（¹H-NMR及び融点（mp, °C））を第13表に示す。

【0170】

【表38】

第 13 表



No	R ¹	R ⁴	¹ H-NMR (δ) ppm	mp
111		-OH	6.50 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J=7.8, 4.7), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5-7.7 (3H, m), 8.14 (1H, dd, J=7.8, 1.7), 8.44 (1H, dd, J=4.7, 1.7), 9.18 (1H, s) [CDCl ₃]	275 - 278 分解
112		-OCH ₃	3.97 (3H, s), 6.40 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=7.8, 4.7), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 8.10 (1H, dd, J=7.8, 1.7), 8.42 (1H, dd, J=4.7, 1.7) [CDCl ₃]	278 - 279 分解
113		 -OCCH ₃	2.35 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=7.9, 4.7), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 8.14 (1H, dd, J=7.9, 1.7), 8.43 (1H, dd, J=4.7, 1.7) [CDCl ₃]	265 - 268 分解

【0171】

【実施例114】10-(n-プロピル)-1H-イミダゾ〔2', 1': 5, 1〕ピラゾロ〔4, 3-c〕

〔1, 8〕ナフチリジン-11(10H)-オンの製造
60%水素化ナトリウム0.51gをDMF 20ml中に懸濁させ、そこに実施例21で得られた化合物2.6gのDMF 20ml溶液を室温で滴下し、室温で1時間40 40
攪拌した。次に、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール2.53gを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、クエン酸水溶液を加えて弱酸性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集め、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル10mlに溶かし、これに4N塩酸10ml及びエタノール5mlを加えて、30分間加熱還流した。反応混合液を放冷し、析出した結晶を濾取し、酢酸エチル及びジエチルエーテルで順次洗浄

した。得られた結晶を水中に懸濁させ、アンモニア水を加えてアルカリ性とし、不溶の結晶を濾取した。これをジクロロメタン-メタノール(1:1)混液に溶解し、減圧濃縮した後、n-ヘキサンを加えて希釈し、生じた結晶を濾取した後、ジエチルエーテルで洗浄して、目的化合物の結晶0.74gを得た。

【0172】融点: 300℃(分解)

¹H-NMR [DMSO-d₆] : 0.93 (3H, t, J=7.4), 1.5-1.8 (2H, m), 4.41 (2H, t, J=7.4), 7.31 (1H, dd, J=7.7, 4.8), 7.51 (1H, d, J=2.2), 7.94 (1H, d, J=2.2), 8.46 (1H, dd, J=7.7, 1.8), 8.59 (1H, dd, J=4.7, 1.8), 12.7 (1H, br s)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ³	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/495	A B C A B E	9360-4C		
(C 0 7 D 471/14 221:00 231:00)		7431-4C 7431-4C		
(C 0 7 D 471/14 221:00 231:00 241:00)		7431-4C 7431-4C 8615-4C		
(C 0 7 D 471/14 221:00 209:00)		7431-4C		
(C 0 7 D 495/14 221:00 333:00)		7431-4C 7252-4C		
(C 0 7 D 495/14 221:00 241:00 333:00)		7431-4C 8615-4C 7252-4C		
(72)発明者 友安 崇浩 東京都目黒区大岡山2-2-14 フラット エンドウ204号			(72)発明者 杉本 幸雄 徳島県鳴門市大津町吉永79番地の1	
(72)発明者 桑原 登志子 徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬中ノ越14 -21			(72)発明者 上迫 卓司 徳島県板野郡松茂町広島字南川向51番地の 6	



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)